

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Коваль Марина Владимировна

**ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА
ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ У ЖЕНЩИН С
ЛЕЙОМИОМой МАТКИ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Обоскалова Татьяна Анатольевна

Екатеринбург – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ДЕФИЦИТ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ У ЖЕНЩИН С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1 Эндокринные изменения в постменопаузе.....	13
1.2 Менопауза и климактерический синдром у женщин с лейомиомой матки.....	16
1.3 Особенности патогенеза лейомиомы матки в постменопаузе	20
1.4 Влияние дефицита половых гормонов на состояние тканей мочеполового тракта у женщин постменопаузального периода.....	24
1.5 Менопаузальная гормональная терапия у женщин с лейомиомой матки.....	29
1.6 Модификация дозировок менопаузальной гормональной терапии – путь к расширению терапевтических возможностей.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1 Материалы исследования.....	38
2.2 Методы исследования.....	41
ГЛАВА 3. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ГРУПП.....	49
ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА ЭСТРАДИОЛА И ПРОГЕСТЕРОНА В ПОСТМЕНОПАУЗЕ У ЖЕНЩИН С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ.....	58
4.1 Динамика изменений размеров и кровотока лейомиомы матки у женщин в постменопаузе при применении системной менопаузальной гормональной терапии 17β эстрадиол/дроспирен с низкой и ультранизкой дозировкой	58
4.2 Динамика клинико-лабораторных проявлений дефицита эстрадиола и прогестерона у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки при применении системной менопаузальной гормональной терапии 17β эстрадиол/дроспирен с низкой и ультранизкой дозировкой.....	69
4.3 Показатели уrogenитального статуса у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки на фоне приема системной менопаузальной гормональной терапии 17β эстрадиол/дроспирен с низкой и ультранизкой дозировкой.....	87

4.4 Алгоритм дифференцированного применения системной менопаузальной гормональной терапии в постменопаузе у женщин с лейомиомой матки.....	97
Глава 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	102
ВЫВОДЫ.....	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	117
Приложение	137

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности.

Постменопауза — естественный период в жизни женщины, однако высокая частота и тяжесть симптомов дефицита половых гормонов значительно снижают качество жизни и превращают его в своеобразную болезнь [38]. Облигатным предписанием является соблюдение здорового образа жизни. Практически во всех последних документах, посвященных менопаузе, рекомендовано назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) женщинам моложе 60 лет или при длительности постменопаузы менее 10 лет, для устранения менопаузальных расстройств, профилактики остеопороза и снижения риска сердечно-сосудистых, если они не имеют противопоказания [54, 100, 175]. Одним из основных требований, предъявляемым к МГТ, является необходимость использования минимальной клинически значимой дозы, которая позволяет получить эффект без повышения рисков нежелательных изменений [65,175].

Значительная часть пациенток входит в указанный период жизни, имея доброкачественную опухоль матки — лейомиому. Современная клиническая медицина рассматривает лейомиому матки как доброкачественную, моноклональную опухоль, исходящую из гладкомышечных клеток тела или шейки матки. По данным зарубежных ученых, около 70% женщин в возрасте старше 50 лет имеют различные варианты миомы матки [162].

В научной литературе на сегодняшний день недостаточно сведений о влиянии МГТ на лейомиому матки. В исследовании Douchi T. 2004 года, назначение женщинам с лейомиомой матки небольших размеров МГТ через 6 месяцев привело к увеличению размеров узлов на 8,9%. Спустя год размеры узлов не отличались от первоначальных, что позволило предположить возможность продолжения лечения без риска дальнейшего прогрессирования роста узлов [115]. В рамках современного, когортного исследования Chang I. 2013 года, проведенного в течение двенадцати месяцев, ученые не зафиксировали увеличения размеров матки, по усредненным значениям. Они наблюдали 60 женщин в постменопаузе с

бессимптомной миомой матки, которые получали перорально гестаген в циклическом режиме в сочетании с эстрадиолом, вводимым трансдермально в постоянном режиме. У 6 пациенток с диаметром доминантного узла более 3 см выявлено увеличение объема миомы, которое сочеталось с низкими показателями индекса резистентности в маточной артерии. Таким образом, определение индекса резистентности в маточных артериях до назначения и на фоне гормональной терапии, может способствовать прогнозированию роста опухоли матки [111]. В ряде зарубежных и отечественных исследований изучали влияние различных доз прогестагена, а также различных путей введения (трансдермального и перорального) эстрогенного компонента. В связи с этим авторы высказали предположение о том, что различные пути введения эстрогенного компонента, также как и дозы прогестагена могли бы повлиять на результаты исследования. У большинства женщин постменопаузального возраста с лейомиомой матки гормональная терапия не стимулирует рост миомы. В случае если матка действительно растет, это более вероятно связано с дозой гестагена в препарате, чем эстрогенного компонента [129, 140, 153].

Современный этап развития практической гинекологии характеризуется активной разработкой и внедрением инновационных диагностических и лечебных технологий. В арсенале врача расширяется спектр препаратов МГТ: парентеральные формы (гель, пластырь), используемые как монотерапией так и в комбинации, различные дозировки пероральных препаратов (низко и ультранизкодозированные), разный состав (эстрогена и прогестерона). После опубликования результатов исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (WHI) важное значение приобрели вопросы не только эффективности, но и безопасности менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Основные риски МГТ, согласно WHI – это венозная тромбоэмболия и рак молочной железы. Этот вопрос подвергся углубленному изучению и гипотеза «эффекта класса» не получила подтверждения при рассмотрении многих доказательных данных. Возможность выбора препаратов МГТ дает врачам-гинекологам реальный терапевтический инструмент для формирования персонифицированного подхода к

ведению пациенток с различной степенью и длительностью дефицита половых стероидов. К сожалению, все указанные достижения не дают пока возможности для создания четких алгоритмов индивидуализированного выбора сроков начала, схем терапии МГТ при наличии лейомиомы матки и также критериев отмены препаратов при появлении осложнений. Данная проблема продолжает оставаться одним из актуальных направлений гинекологической науки и практики.

Цель исследования

Совершенствование коррекции дефицита эстрадиола и прогестерона у пациенток постменопаузального периода с лейомиомой матки.

Задачи исследования

1. Определить клинико–лабораторные проявления дефицита эстрадиола и прогестерона у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки.
2. Выявить изменения размеров и гемодинамики узлов лейомиомы матки при применении препаратов 17 β эстрадиол/дроспиренон с различными дозировками.
3. Изучить динамику клинико–лабораторных проявлений дефицита эстрадиола и прогестерона у пациенток в постменопаузе с лейомиомой матки при применении препаратов 17 β эстрадиол/дроспиренон с различными дозировками.
4. Разработать алгоритм дифференцированного применения системной менопаузальной гормональной терапии в постменопаузе у женщин с лейомиомой матки.

Методология и методы исследования

В работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением общенаучных и специфических методов. Для проведения настоящего исследования использовался комплексный подход, включающий клинические, инструментальные, лабораторные, статистические методы.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора.

Исследование проводилось в соответствии с принципами доказательной медицины. Достоверность результатов работы, обоснованность выводов и рекомендаций базируется на достаточном числе наблюдений с использованием рекомендуемых статистических методик и прикладных статистических пакетов «SPSS Statistics 20.0 for Windows». Качественные признаки сравнивались между собой с помощью критерия «Хи-квадрат» с поправкой Йетса и точного критерия Фишера. Количественные данные показаны в виде медианы (Me) и границ межквартильного интервала (границы межквартильного интервала 25 и 75 квартиль). Для сравнительного анализа количественных независимых признаков использовали критерий Манна-Уитни. Для анализа связанных признаков использовали тест Вилкоксона. При дихотомическом распределении критерий Мак Немора. За уровень статистической значимой разницы было принято значение $p < 0,05$ (вероятность случайной ошибки менее 5%).

Для оценки влияния различных доз МГТ на изменение изучаемых параметров рассчитывали показатель относительного риска (ОР).

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены: на Втором Евразийском конгрессе «Медицина, фармация и общественное здоровье» с международным участием (Екатеринбург 2015); Всероссийском научно-практическом форуме «Материнство и детство»; IV Уральском медицинском форуме «Здоровая семья - здоровая Россия»; V Региональной научно-практической конференции преподавателей, аспирантов и соискателей УГМУ «Философия медицины - самосознание терапии» (Екатеринбург 2016); Региональной научно-практической конференции «Новые стратегии МГТ»; V конгрессе акушеров - гинекологов УФО Научно-практической конференции «Перинатальная медицина – от истоков к современности»; Евразийском конгрессе: «Инновации в медицине: образование, наука, практика» (Екатеринбург 2017).

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах

диссертационного исследования. Цель и задачи научного исследования сформулированы совместно с научным руководителем. Дизайн исследования разработан совместно с научным руководителем. Автором лично проведено изучение актуальной современной (отечественной и зарубежной) литературы по теме исследования. Диссертант лично набирал весь необходимый фактический и теоретический материал и представил результаты всех методов диагностики в едином целом. Интерпретация клинико-анамнестических данных, их анализ проведен совместно с научным руководителем. Статистическая обработка первичных данных, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации осуществлялось лично автором. Основные положения диссертации представлены в виде научных публикаций и докладов на научно-практических мероприятиях соискателем как лично, так и в соавторстве.

Положения, выносимые на защиту

1. Системная менопаузальная гормональная терапия (17 β эстрадиол/дроспиренон) не влияет на размеры узлов лейомиомы 2-6 типов (по FIGO) и показатели доплерометрии в маточной артерии у женщин в постменопаузе. В то же время имеет место усиление интенсивности васкуляризации и снижение периферического сосудистого сопротивления в интранодулярных сосудах при использовании препарата с низкими дозами 17 β эстрадиол/дроспиренон, в отличие от ультранизкодозированного аналога, что может стать причиной роста лейомиомы в будущем.

2. При использовании системной менопаузальной гормональной терапии (17 β эстрадиол/дроспиренон), независимо от дозы эстрогена и гестагена, эффективно купируются вазомоторные и психоэмоциональные проявления климактерического синдрома у пациенток с лейомиомой матки.

3. Системная менопаузальная гормональная терапия (17 β эстрадиол/дроспиренон) наряду с купированием вазомоторных и

психоэмоциональных симптомов климактерического синдрома уменьшает генитоуринарные проявления у пациенток в постменопаузе с лейомиомой матки.

4. Целесообразен персонифицированный подход к применению менопаузальной гормональной терапии в постменопаузе при наличии лейомиомы матки с использованием ультразвуковой доплерографии, который основывается на выборе дозировки препарата с учетом характера кровотока, вида, размеров узла лейомиомы и выраженности проявлений климактерического синдрома.

Научная новизна

В результате проведенного исследования дана сравнительная оценка климактерических проявлений у пациенток с лейомиомой матки в постменопаузе при использовании низко- и ультранизкодозированной системной менопаузальной гормональной терапии 17 β эстрадиол/дроспиренон.

Получены новые данные о динамике изменений лейомиомы матки на фоне низко- и ультранизкодозированной СМГТ. Доказано, что СМГТ препаратами 17 β эстрадиол/дроспиренон с различными дозировками эстрогена и гестагена не приводит к увеличению размеров узлов лейомиомы и не влияет на показатели гемодинамики в маточных артериях. Однако при оценке интранодулярного кровотока выявлено усиление васкуляризации и снижение индекса резистентности в артериях узла лейомиомы при применении системной менопаузальной гормональной терапии с низкой дозой эстрогена, в отличие от ультранизкодозированного аналога, что требует пересмотра тактики лечения климактерического синдрома у пациенток с лейомиомой матки.

Изучено влияние низко- и ультранизкодозированной СМГТ на состояние слизистой оболочки урогенитального тракта и вагинальный биоценоз у женщин в постменопаузе. СМГТ у подавляющего большинства пациенток купирует проявления генитоуринарного синдрома и оптимизирует влагалищный биотоп. Установлено, что на фоне низких доз 17 β эстрадиол/дроспиренон эффект наступает

быстрее. Такое влияние может ограничить дополнительное применение локальной вагинальной терапии у пациенток с климактерическим синдромом.

Продemonстрирована безопасность применения СМГТ 17 β эстрадиол/дроспиренон у женщин с лейомиомой матки в постменопаузе. Побочные эффекты и нежелательные реакции, связанные с приемом препаратов, не послужили поводом для отказа от дальнейшего лечения. На фоне ультранизкодозированной менопаузальной гормональной терапии частота побочных эффектов ниже, что является более комплаентным при долгосрочной терапии.

Расширены представления о влиянии СМГТ на костную плотность. Применение 17 β эстрадиол/дроспиренон, независимо от дозировки компонентов увеличивает минеральную плотность костной ткани и предотвращает развитие остеопороза в течении 9 месяцев наблюдения.

Разработан алгоритм персонифицированного подхода к СМГТ в постменопаузе при наличии лейомиомы матки.

Теоретическая и практическая значимость работы

Расширены представления о течении климактерического синдрома у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки на фоне различных дозировок СМГТ. Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных высокоинформативных методов исследования. Разработан и научно обоснован комплексный подход к применению СМГТ у женщин с лейомиомой матки в постменопаузе, который включает оценку интранодулярного кровотока в узле лейомиомы матки, выраженность менопаузального и генитоуринарного синдромов и дифференцированное применение препаратов 17 β эстрадиол/дроспиренон с различной дозой компонентов. Доказана эффективность использования данного подхода в клинической практике.

Практическая значимость полученных результатов исследования заключается в том, что предложенный комплекс диагностических мероприятий с использованием

УЗДГ позволяет своевременно проводить коррекцию дозы эстрогена и гестагена в препарате МГТ с целью предотвращения роста лейомиомы матки. Установлено, что СМГТ препаратами 17 β эстрадиол/дроспиренон с различными дозировками не приводит к увеличению размеров узлов лейомиомы. Низкодозированные препараты СМГТ, в отличие от ультранизкодозированных аналогов, усиливают интенсивность васкуляризации узла и снижают периферическое сосудистое сопротивление в интранодулярных сосудах.

Системная менопаузальная низко- и ультранизкодозированная гормонотерапия в ранней постменопаузе, эффективно купирует вазомоторные и психозмоциональные симптомы. У 80% пациенток нивелирует симптомы генитоуринарного синдрома и оптимизирует вагинальный биоценоз, 20% пациенток нуждаются в дополнительной локальной терапии.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику МФЦ «Рубин», г. Каменск- Уральский; используются в педагогическом процессе на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ общим объемом 1,46 печатных листа, в том числе 5 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных результатов научных исследований. Соискателем опубликовано 4 работы в материалах конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех

глав собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и литературы. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 17 рисунками. Библиографический список включает 177 источник литературы, из них – 95 отечественных и 82 - иностранных авторов.

Глава 1. ДЕФИЦИТ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ У ЖЕНЩИН С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эндокринные изменения в постменопаузе

В последние годы во всех странах мира наблюдается увеличение средней продолжительности жизни женщин [23, 28]. Согласно статистическим данным, численность женщин старше 50 лет в России возросла с 28995 тысяч (2010 г.) до 31072 тысяч человек (2016 г.), а ожидаемая продолжительность жизни женщин повысилась с 72,3 (2000 г.) до 76,7 года (2015 г.) [28]. Сегодня 90% женщин в мире переступают рубеж менопаузы и 55% достигают возраста 75 лет [70]. При этом возраст наступления менопаузы остается относительно стабильным и составляет в среднем 49-50 лет. Таким образом, более трети своей жизни женщины проживают в постменопаузальном периоде. Высокая социальная значимость в период постменопаузы и активная жизненная позиция – характерные черты современных представительниц прекрасного пола. Изучение физиологических и патологических процессов, возникающих в менопаузе, крайне важно, так как является основой для обоснования профилактики и лечения некоторых патологических состояний, характерных именно для этого периода жизни.

Биологический возраст женщины определяется на паспортными данными, а совокупностью индивидуальных клинико – эндокринологических характеристик. В 2011 году с учетом результатов крупных когортных исследований по изучению возрастных изменений функции гипоталаймо-гипофизарно-яичниковой оси, была разработана новая терминология и система критериев старения репродуктивной системы - STRAW +10 (Stages of Reproductive Aging Workshop) (Приложение 5).

С учетом новых данных, для уточнения репродуктивных ресурсов, рекомендуется проводить количественный анализ маркеров овариального резерва [95,128,131]. В основе нейроэндокринных изменений у женщин в течении репродуктивного старения лежит прогрессивное снижение числа примордиальных фолликулов в яичниках, предрасполагающее к нарушениям характеристик

отдельных менструальных циклов (ановуляция, вариабельность уровня эстрадиола и маточные кровотечения) уже в позднем репродуктивном периоде. В период между менархе и менопаузой происходит процесс постепенного старения репродуктивной системы женщины по четко очерченной и предсказуемой схеме. После наступления менопаузы, в остальной период жизни постепенно продолжаются инволютивные процессы всех систем организма, включая половую. Однако, несмотря на универсальность и сходные изменения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, продолжительность отдельных стадий этого процесса, сопровождающие их функциональные изменения, специфические симптомы и признаки, а также факторы риска будущих хронических заболеваний могут отличаться у различных женщин. В ходе крупного проспективного, мультиэтнического Study of Women Across the Nation (SWAN) (n=3297, возраст 42-52 лет) исследователи изучили динамику изменений общеизвестных биомаркеров репродуктивного старения и их возможную корреляцию с клиническими симптомами и признаками [105, 51]. Разработчики системы критериев STRAW +10 учли эти уникальные данные. Согласно многим эпидемическим исследованиям, средний возраст наступления менопаузы 50-52 года, последняя менструация, наступление которой оценивается ретроспективно, спустя 12 месяцев аменореи [95,131].

Период менопаузального перехода (стадия -2 по STRAW +10) знаменуется нарушением длительности менструальных циклов (значимым следует считать отклонения от привычного на 7 дней как в сторону удлинения, так и укорочению). Гормональными характеристиками являются низкий уровень АМГ, ингибина В и транзиторные изменения ФСГ и E2, характерным является снижение продукции прогестерона во вторую фазу менструального цикла [172]. На фоне задержек менструации могут появляться вазомоторные, психологические, урогенитальные симптомы дефицита эстрогенов и прогестерона. Снижение содержания прогестерона опережает снижение уровня эстрадиола на несколько лет, что определяет повышение вероятности развития гиперпластических процессов в эндометрии [17]. Результаты ряда исследований подтверждают, что использование

прогестагенов может минимизировать вазомоторные проявления, возникающие в периоде менопаузального перехода, так как различные отделы центральной и периферической нервной системы являются мишенями для прогестерона [7].

Перименопауза (стадия -1 по STRAW +10) включает период менопаузального перехода +12 месяцев после последней самостоятельной менструации.

Постменопауза – период после наступления менопаузы (стадии +1a, +1b, +1c). Характерные гормональные изменения - повышение уровней ФСГ, снижение Е2, АМГ и ингибина В. Эта фаза продолжается 5-8 лет, чаще персистируют симптомы климактерического синдрома [54]. В первые 2-3 года постменопаузы в яичниках обнаруживаются лишь единичные фолликулы, в последующем они полностью исчезают. Уровень эстрадиола снижается (<80 пмоль/л), концентрация ФСГ и ЛГ стабильно повышена, причём содержание ФСГ значительно превышает таковое ЛГ. Эстрогены влияют на обмен серотонина и норадреналина в ЦНС, тем самым участвуют в регуляции настроения и вегетативных функций. После менопаузы уровень ФСГ увеличивается в 10-15 раз, а ЛГ примерно в 3 раза по сравнению с ранней фолликулиновой фазой у молодых женщин. Подобный гормональный всплеск является возрастной нормой, однако, именно ему приписывают роль в увеличении частоты опухолей яичников и рака яичников в постменопаузе [77, 165]. Через 30 лет постменопаузы содержание гонадотропинов соответствует 40-50% от максимальных значений постменопаузального периода, но превышает уровень репродуктивного возраста [91].

В постменопаузе меняются приоритеты в продукции эстрогенов и основной путь их образования заключается в периферической конверсии андрогенов (андростендион и тестостерон), образующихся преимущественно в клетках стромы яичников, в эстрадиол (Е2) [1, 80].

С возрастом секреция андростендиона в яичнике реализуется только на 30% от его общего количества, а 70% корой надпочечников. Основным гормоном в постменопаузе становится малоактивный эстрон, тогда как до менопаузы эстрадиол (Е2) обеспечивал основные гормональные влияния [40, 91]. Степень снижения

уровня эстрадиола более выражена, чем эстрона, поэтому величина соотношения $E2/E1$ в постменопаузе составляет менее единицы [75,78]. В постменопаузе снижается концентрация кальцитонина - гормона пептидной структуры, вырабатываемого парафолликулярными клетками щитовидной железы, который тормозит резорбцию костной массы и высвобождение из неё кальция и фосфата. Биосинтез кальцитонина зависит от эстрогенов, дефицит которых приводит к быстро прогрессирующему остеопорозу [64, 26].

Дефицит эстрогенов является главным, пусковым механизмом в каскаде взаимосвязанных между собой метаболических нарушений, существенно обогащающих симптоматику климактерического периода [52, 118, 128]. Нарушения, обусловленные изменением гормонального фона и гомеостаза в климактерии, затрагивают практически все органы и системы организма [58, 68, 81].

Уровень прогестерона начинает снижаться за несколько лет до наступления менопаузы [131, 175]. И оставаясь на минимальных значениях, оказывает антипролиферативное влияние на эндометрий, ткани молочной железы, эпителий мочевого тракта [5]. Однако было бы ошибочно полагать, что прогестерон оказывает влияние только на ткани и органы репродуктивной системы. Прогестерон оказывает важное влияние на показатели углеводного, липидного и белкового обмена. Совместно с эстрогенами участвует в процессах костного ремоделирования и регуляции пластических процессов в головном и спинном мозге [14, 43, 50].

Поздний постменопаузальный период (стадия +2 по STRAW +10) – характеризуется снижением вазомоторных симптомов, но у 15% женщин они могут персистировать в течение 10-15 лет. На первый план выходит соматическое старение, кардиометаболические расстройства, прогрессирование генитоуринарного синдрома, костно-мышечной атрофии, дистрофические изменения в центральной и периферической нервной системе [54, 175].

1.2 Менопауза и климактерический синдром у женщин с лейомиомой матки

Климактерий – физиологический период, в течение которого на фоне возрастных изменений постепенно нарастают инволюционные процессы в

репродуктивной системе. У 80% женщин сопровождается климактерическим (менопаузальным синдромом) – комплексом нервно-психических, вегетососудистых и обменных нарушений [109, 154]. Причиной такого неблагоприятного течения менопаузального перехода считают несовершенную адаптацию организма к снижению функции яичников. При хирургической менопаузе, когда происходит резкое выключение функции яичников, вазомоторные симптомы, как правило, возникают уже в первые дни после оперативного вмешательства у 72,3—89,6% пациенток. Приливы жара с обильным потоотделением являются наиболее ранними и специфичными симптомами «выключения» функции яичников. Головная боль, головокружение, приступы сердцебиения в покое, парестезии, общая слабость и быстрая утомляемость возникают уже в первые недели после тотальной овариэктомии у 42—68% пациенток. Характерно более быстрое развитие как ранних, так и поздних стадий климактерических расстройств и более тяжелое их течение [24, 73]. В случае с естественной менопаузой, на частоту и выраженность симптомов оказывают влияние генетические, географические, социально-экономические факторы, уровень образования, индекс массы тела, особенности питания, диетические привычки, злоупотребление кофе и алкоголем, курение, психологический тип личности [127]. Немаловажное значение имеет сопутствующая гинекологическая патология. Тяжелое течение климактерического синдрома наблюдают у каждой второй пациентки с миомой матки [55].

Наиболее ранним и ярким симптомом климактерического синдрома являются приливы, обусловленные реакцией нейрональных систем головного мозга на дефицит эстрогенов. Распространенность приливов в Европе составляет 70–80 %. Показано, что только у 30 % женщин приливы кратковременны и купируются самостоятельно, до 50 % женщин отмечают появление приливов в течение пяти лет после менопаузы, среди них в 20 % случаев климактерический синдром протекает крайне тяжело и приводит к снижению трудоспособности и качества жизни. У 20 % женщин приливы остаются в течение 15 и более лет, а у

10–20 % женщин сохраняются практически всю жизнь [17, 168]. Помимо приливов жара и потливости, пациентки в перименопаузе могут предъявлять жалобы на нервозность, сердцебиение, нарушения сна и внимания, депрессии, головные боли, боли в суставах, парестезии и прочие симптомы. К атипичским формам климактерического синдрома относят развитие климактерической миокардиодистрофии и симпатико-адреналовые кризы. К средневременным симптомам, возникающим обычно спустя 2-5 лет после менопаузы относят генитоуринарный синдром (атрофический вагинит, различные виды нарушений мочеиспускания: поллакиурия, ноктурия, ургентность, недержание мочи). Длительным дефицитом половых стероидов (около 10 лет постменопаузы) обусловлены метаболические нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, повышенный риск переломов костей [17, 54].

Половые гормоны определяют характер распределения жировой ткани: эстрогены и прогестерон влияют на локализацию жира в ягодично-бедренной области (гиноидный тип), андрогены отвечают за андройдный (абдоминальный) тип ожирения с абдоминальной локализацией жира. Менопауза с характерным дефицитом эстрогенов и прогестерона при относительной гиперандрогении способствует избыточному накоплению абдоминального и висцерального жира. На этом основании абдоминальное ожирение считается ключевым признаком метаболического синдрома [39]. Ожирение способствует появлению инсулинорезистентности, увеличивает риск сахарного диабета второго типа, сердечно-сосудистых заболеваний, за счет дисфункции эндотелия, повышения общего холестерина, ЛПНП и снижения ЛПВП. Кроме того, жировая ткань является местом экстрагонадного синтеза и метаболизма эстрогенов при участии ароматазы цитохрома P450, активность которой повышается с возрастом. Системные метаболические изменения ведут к снижению уровня глобулина, связывающего половые стероиды, что способствует увеличению содержания свободных андрогенов в кровотоке, которые сами по себе могут снижать ЛПВП и вызывать инсулинорезистентность, гиперинсулинемию и андройдное

распределение жира. При ожирении часто выявляется активация факторов провоспалительной реакции (ФНО α , ИЛ-6 и др.), что ведет к эндотелиальной дисфункции, оксидативному стрессу, воспалительному каскаду цитокинов, способствуя возникновению атеросклеротических изменений и развитию инсулинорезистентности [87]. Перечисленные факты определили появление термина «Менопаузальный метаболический синдром», компоненты которого: инсулинорезистентность, дислиппротеинемия, гиперактивность симпатической нервной системы — так или иначе взаимообусловлены, взаимосвязаны между собой и становятся триггерами друг друга, создавая «порочный круг». ММС является определяющим в патогенезе ишемической болезни сердца и преждевременного сосудистого старения у женщин в постменопаузе [59].

Ангиопротективное действие эстрогенов во многом обусловлено их положительным влиянием на липидный профиль, что проявляется снижением уровня общего холестерина (ХС), липопротеина А и аполипопротеина В, ускорением метаболизма ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), увеличением продукции свободных жирных кислот и замедлением распада ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [29]. Со стороны функции эндотелия сосудов эстрогены вызывают подавление апоптоза и пролиферации гладкомышечных клеток стенки сосуда в ответ на ее повреждение [37], оказывают противовоспалительное и антиоксидантное действие, увеличивают продукцию простациклина и оксида азота, блокируют кальциевые каналы [84]. Кроме того эстрогены являются естественными ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [157]. Эстрогены способны увеличивать секрецию инсулина и повышать чувствительность к нему [98].

Дефицит прогестерона также вносит свой вклад в формирование кардиометаболических нарушений у женщин постменопаузального периода. Прогестерон снижает тонус артериол, пролиферацию гладкомышечных клеток коронарных артерий, блокирует медленные кальциевые каналы. Кроме того, он оказывает позитивное влияние на липидный обмен, снижает уровни триглицеридов

(ТГ) и ХС липопротеидов очень низкой плотности [166]. Прогестерон взаимодействует с PPAR-рецепторами адипоцитов висцерального жира, повышая чувствительность периферических тканей к инсулину. В то же время данный гормон участвует в дифференцировке адипоцитов, препятствуя развитию висцерального ожирения [65]. Нарушения метаболизма и повреждение сосудистой системы могут быть минимизированы при условии своевременного начала менопаузальной гормональной терапии (МГТ), назначенной по показаниям — купирования климактерических расстройств.

Частота климактерического синдрома у женщин с лейомиомой матки возрастает в 2-2,5 раза, что отражает истощение защитно - приспособительных механизмов эндокринной системы [55]. К этому возрастному периоду, как правило, такие пациентки накапливают разнообразную экстрагенитальную патологию и нуждаются в комплексном персонифицированном подходе в лечебной тактике.

1.3 Особенности патогенеза лейомиомы матки в постменопаузе

Лейомиома матки — одна из самых распространенных доброкачественных опухолей женской половой системы [55]. Современная клиническая медицина рассматривает миому матки как доброкачественную, моноклональную опухоль, исходящую из гладкомышечных клеток тела или шейки матки. Однако, она может менять свою гистологическую структуру на соединительнотканную и соответствовать фенотипу липомы, фибромы, келоидного рубца. В отличие от истинных опухолей миома способна самостоятельно регрессировать, особенно с возрастом. Зачастую, онкологическая настороженность при лейомиоме матки гипертрофирована [85]. По данным многочисленных научных исследований выявлено, что риск «малигнизации» миомы матки, такой же как у нормального миометрия [138, 172]. В небольшом проценте случаев из миоматозного узла может развиваться саркома. Для «саркомы в миоме» характерно благоприятное течение и редкое метастазирование, по сравнению с истинной саркомой. Которая развивается из гистологически неизменной ткани миометрия и характеризуется крайне злокачественным течением [138].

Особенности патогенеза и морфологического строения миомы матки изучаются исследователями уже в течение многих десятилетий. Частота встречаемости её у женщин старше 30 лет составляет 35-40%, в постменопаузе - 10-15% [30, 82]. По данным зарубежных ученых, около 70% женщин в возрасте старше 50 лет имеют различные варианты миомы матки [4].

В менопаузе, на фоне дефицита половых стероидных гормонов, рост миомы матки, как правило, прекращается. Это подтверждает ведущую роль яичниковых стероидов в патогенезе лейомиомы матки [18, 77]. Однако механизм их действия до настоящего времени окончательно не изучен. Истинный рост лейомиомы (гипертрофия и гиперплазия гладкомышечных клеток) в постменопаузе отмечается в 20% случаев, в остальных случаях он происходит за счет отека и некроза узлов или маскирует злокачественную опухоль матки [135].

На протяжении нескольких десятилетий теория об относительной или абсолютной гиперэстрогении в инициации роста миомы матки, считалась традиционной. В современных научных публикациях, посвященных данной тематике, эстрогены рассматриваются исключительно в качестве факторов риска или кофакторов, усиливающих клеточное деление [34, 137, 163].

Внимание исследователей устремилось на изучение молекулярно-генетических механизмов действия эстрогена на гормончувствительные клетки. Доказана важная роль интракринного эффекта эстрогенов, заключающегося в биологическом ответе на гормон в том же органе или ткани, где он образуется. Этот механизм действия эстрогенов, в значительной мере, способствует росту миомы матки [106]. Выявлены различия в концентрации гормонов и их рецепторов в самой ткани. Сочетание в миометрии одной пациентки как неизменной ткани, так и миоматозного узла, позволяет сделать вывод об изменении чувствительности опухолевой ткани к тропному гормону. Многочисленными научными исследованиями доказано, что уровень эстрадиола, а также повышенная экспрессия рецепторов эстрогенов в ткани миомы выше, чем в неизменной миометрии. Вероятно это гиперэстрогенное состояние, в качестве «промоторов» способствуют росту миомы [142, 170]. Синтез эстрогенов в миометрии осуществляется ароматазой

(ароматизация андрогенов до эстрогенов). Повышенное содержание ароматаз обнаружено в ткани лейомиомы и в эндотелии артериол, питающих опухоль. Эстрогены, образуемые под влиянием ароматаз в цитоплазме клеток миомы матки, реализуют свое влияние путем связывания с ядерными рецепторами эстрогенов этих клеток. [2, 116, 164]. В гистологически неизменной ткани миометрия экспрессия ароматаз крайне низкая.

В последние годы установлено, что развитию гиперплазии и гипертрофии клеток миометрия способствуют различные факторы роста, цитокины, простагландины E₂, за счет потенцирования активности ароматазной м-РНК. С другой стороны, эстрогены способствуют синтезу фермента циклооксигеназы 2 типа, широко представленному в клетках миометрия, и способствуют повышению образования простагландинов E₂ [110, 116].

За последнее десятилетие накоплены данные о важном значении прогестерона в патогенезе миомы матки. Прогестерон и прогестины участвуют в гипертрофии гладкомышечных клеток миометрия, аналогично процессу их увеличения при беременности. На протяжении лютеиновой фазы цикла прогестерон повышает митотическую активность миомы. Аналогично эстрогенам, содержание прогестеронных рецепторов в лейомиоме выше, по сравнению с гистологически неизменным миометрием [56, 134]. С другой стороны, прогестерон и его аналоги, путем индуцирования факторов роста и их рецепторов, обладают стимулирующим воздействием на рост гладкомышечных клеток. Однако, условия при которых можно наблюдать блокирующее или стимулирующее действие прогестерона в отношении роста миомы, остаются недостаточно ясными [158].

Генетические аспекты стероидной регуляции лейомиомы матки, поиск генов, контролирующих рост клеток миометрия, представляют интерес и являются перспективными, как с биологической точки зрения, так и с клинических позиций, поскольку позволят оптимизировать медикаментозное воздействие при миоме матки [2, 56].

Патогенез лейомиомы матки неразрывно связан с процессом ангиогенеза. Опухоль продуцирует стимулирующие неоангиогенез факторы, которые

обуславливают прорастание сосудов в опухолевый узел. По данным современных научных исследований, этот процесс контролируется прогестероном [92, 120, 1767]. Сосудистый эндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, основной фактор роста фибробластов, адреномедуллин – являются наиболее изученными активаторами ангиогенеза в органах женской репродуктивной системы. Они обладают митогенным эффектом на клетки миометрия и эндотелиоциты, способствуя росту опухоли. С одной стороны - стимулируют ангиогенез, с другой - увеличивают пролиферативную способность гладкомышечных клеток [53]. Все вышеперечисленные факторы роста, а также интерферон, цитокины и другие биологически активные молекулы являются звеньями сложной системы регуляции функционирования нормальной ткани миометрия, реализуя эффекты стероидных гормонов [47].

Известно, что при развитии опухолевого процесса снижается интенсивность апоптоза, посредством увеличения экспрессии проапоптических белков. Ведущая роль в регуляции этого процесса отводится белку Bc-2 [57]. В иммуногистохимических исследованиях выявлено более высокое содержание белка Bc-2 в лейомиоме, по сравнению с гистологически неизменной тканью миометрия. Экспрессия Bc-2 контролируется прогестероном. При обработке культуры клеток лейомиомы прогестероном, наблюдали стремительное увеличение экспрессии Bc-2 в исследовании *in vivo* [176].

Для лейомиома матки у женщин в постменопаузе характерны некоторые клиничко-морфологические особенности, по сравнению с миомой матки у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста. Клинически характерно бессимптомное течение. В редких случаях могут беспокоить кровянистые выделения, обусловленные атрофическими процессами в миометрии сопровождающимися изменением расположения узла и появлением субмукозного компонента [86]. Морфологически для миоцитов характерна гипотрофия, дистрофические нарушения, наряду с разрастанием соединительной ткани стромы. По данным эхографических исследований регистрируется уменьшение диаметра узла, причем узлы средней или пониженной эхогенности (лейомиома) уменьшаются

наиболее заметно, чем имевшие повышенную эхоплотность (фибромиома). В ряде наблюдений отмечено повышение эхоплотности (кальцификация), особенно капсулы миоматозных узлов, что может приводить к ослаблению эхосигнала и затруднять визуализацию внутренней структуры узлов [30]. При изучении гемодинамики в лейомиоме после наступления менопаузы, в 60% случаев выявляются аваскулярные узлы, редко встречается неинтенсивный, перинодулярный кровоток [25, 62]. Показатели уровня экспрессии рецепторов к половым стероидным гормонам в клетках миомы достоверно ниже, чем в других возрастных группах, что так же обусловлено инволютивными изменениями в репродуктивной системе в данный возрастной период. При проведении иммуногистохимических исследований, выявлено достоверное снижение значений белка Вс-2 в тканях лейомиомы матки у женщин в постменопаузе, по сравнению с данными пациенток пременопаузального периода. Данный факт подтверждает роль апоптических процессов в регрессировании лейомиомы матки в постменопаузе. [145, 149].

1.4 Влияние дефицита половых гормонов на состояние тканей мочеполового тракта у женщин постменопаузального периода

Гормональные изменения в постменопаузе характеризуются многообразием симптомов, обусловленных дефицитом половых стероидов. Дефицит эстрогена и прогестерона существенно влияет на мочеполовую систему. Генитоуринарный синдром – это второй, после вазомоторных симптомов, признак наступления менопаузы и основание к назначению менопаузальной гормональной терапии [10]. Слизистые оболочки урогенитального тракта особенно чувствительны к снижению половых гормонов, и около половины всех женщин в постменопаузе испытывают симптомы, связанные с эпителиальной вагинальной атрофией, затрагивающих половую функцию и качество жизни [12,143]. Проявления генитоуринарного синдрома, без адекватного лечения, могут прогрессировать и приводить к функциональным и анатомическим изменениям мочеполового тракта [21, 161].

Данные о распространенности симптомов ГУС практически не отражают реальную ситуацию. Так, в исследовании D. H. Barlow, включающем 2045 женщин из Великобритании в возрасте 55–85 лет, урогенитальные симптомы выявлены у каждой второй женщины, но лишь 11 % пациенток акцентировали внимание врача на наличие этих симптомов [102]. Большинство женщин считают ГУС проявлением естественного старения и не готовы открыто обсуждать симптомы вагинального дискомфорта, даже с врачами гинекологами. Это имеет ключевое значение в оказании пациенткам медицинской помощи и купировании прогрессирования симптоматики. Nappi и Kokot-Kierera сообщили, всего лишь 4% из 3520 женщин в постменопаузе, в возрасте 55-65 лет, связывают выше указанные жалобы с атрофией влагалища, 37 % знают, что это симптомы обратимы и 75% женщин считают, что симптомы вагинальной атрофии негативно влияют на их жизнь [21, 147, 160]. Появление симптомов ГУС связано с дистрофическими изменениями эстрогензависимых тканей урогенитального тракта и основано на особенностях эмбриогенеза. Изучено, что мочевыводящие и половые пути имеют общее происхождение из промежуточной мезодермы раннего зародыша. Верхние три четверти влагалища формируются из мезодермы, дистальный отдел влагалища и вульва — из эндодермы, эпителий половых губ имеет эктодермальное происхождение. Во всех структурах урогенитального тракта выявлена локализация α - и β -эстрогеновых рецепторов ($ER\alpha$, $ER\beta$), прогестероновых рецепторов (A и B) и рецепторов к андрогенам. Эстрогеновые рецепторы α присутствует во влагалище в пременопаузе и постменопаузе, в то время, как эстрогеновые рецепторы β полностью отсутствуют или имеют низкую экспрессию в вагинальной ткани у женщин в постменопаузе. Наиболее высокая плотность эстрогеновых рецепторов наблюдается во влагалище и уменьшается по направлению от внутренних половых органов к коже. Плотность андрогеновых рецепторов имеет обратную тенденцию, низкая плотность во влагалище и более высокая в области наружных половых органов. Рецепторы прогестерона встречаются только во влагалище и эпителии вульвовагинального переход [112, 122, 143]. Типы и плотность рецепторов к

половым стероидам в структурах мочевых путей и влагалища, возможно, объясняет разновременный ответ различных структур на заместительную гормонотерапию.

Дефицит половых стероидов вызывает дисрегуляцию физиологических процессов в структурах мочеполювого тракта. При гинекологическом обследовании женщин в постменопаузе обращают на себя внимание физические признаки атрофии слизистой вульвы и влагалища, которые включают истончение эпителия, уменьшение вагинальной складчатости, побледнение, наличие петехиальных кровоизлияний, признаков воспаления [21]. Наблюдается потеря упругости тканей, подкожно-жировой клетчатки, выпадение лобковых волос и снижение секреторной активности бартолиниевых желез [103, 107, 169]. Следствием прекращения пролиферативных процессов во влагалищном эпителии является исчезновение гликогена, а из влагалищного биотопа полностью элиминируется его основной компонент – лактобациллы, вследствие чего в перименопаузе увеличивается риск инфекционных заболеваний влагалища и бактериального вагиноза [11, 20, 123]. Ранее считалось, что лактобациллы отсутствуют во влагалище женщин в постменопаузе, но недавние исследования микробиома в этот период показали, что *Lactobacillus iners* и *Lactobacillus crispatus* являются наиболее распространенными бактериальными разновидностями у бессимптомных менопаузальных женщинах. При этом более высокое содержание этих лактобацилл обратно пропорционально коррелирует с сухостью влагалища у этих женщин. По данным Sinha, опубликованным в журнале *Climacteric* в 2013 году, сухость влагалища в постменопаузе беспокоит 27-55% женщин, жжение и зуд 18%, диспареуния 33-41 % , а также повышенная восприимчивость к инфекционным заболеваниям органов малого таза 6-8% [161]. Развитием мочевых симптомов, таких как дизурия, императивные позывы к мочеиспусканию, инконтиненция, рецидивирующие инфекции мочевых путей тесно связаны с симптомами вагинальной атрофии. В исследовании зарубежных авторов Khullar, L. Cardozo, R. Dmochowski выявлена связь распространённости мочевых симптомов с длительностью постменопаузы и увеличением ее с 15,5 % при постменопаузе до 5 лет до 71,4% при длительности постменопаузы более 20 лет [21, 139]. Основная ошибка в ведении такого

контингента больных состоит в том, что по отношению к ним врачи назначают длительную, немотивированную и бесконтрольную антибиотикотерапию. Такой же подход наблюдается и в назначении противовирусного и других видов лечения. Все это приводит к усугублению выраженности и извращенному характеру инволютивных изменений [49]. Нарушение гормональной функции яичников, вызванное менопаузой, является фоновым фактором для возникновения дисплазии шейки матки [76]. Еще одним проявлением ГУС является сексуальная дисфункция. Причинами этих изменений являются: снижение кровоснабжения вульвы и влагалища; атрофические изменения во влагалище и развитие диспареунии; снижение или потеря тонуса уретры; уменьшение влагалищного транссудата; уменьшение или отсутствие секрета больших желез преддверия влагалища; запоздалая реакция клитора; недостаточная реакция молочных желез во время сексуальной стимуляции [35, 90, 119]. Все вышеперечисленное может вести к развитию психологических расстройств, депрессии, конфликтам в семье и последующему ее распаду.

Для лечения изолированных симптомов ГУС международные и отечественные клинические рекомендации предписывают использование вагинальных эстрогенов [44, 54, 100, 175]. Эффективность и безопасность местных эстриолсодержащих препаратов в решении обсуждаемой проблемы, доказана крупными научными исследованиями [146, 151, 168]. Ткани, чувствительные к эстриолу, в основном, представлены в нижних отделах урогенитального тракта. Эстриол взаимодействует с чувствительными к нему структурами не более чем 2–4 часа. Этого кратковременного контакта достаточно для эффективного воздействия в отношении симптомов урогенитальной атрофии и недостаточно для стимуляции пролиферации эндометрия [6, 44, 46]. В ряде исследований доказано, что для достижения оптимальных результатов у женщин в постменопаузе предпочтительнее использовать комбинированные вагинальные препараты, содержащие наряду с эстриолом, прогестерон и лактобактерии [10, 71].

Большинство женщин в менопаузальный период вступает с фоновыми эстрогензависимыми заболеваниями. Эти состояния включают наличие миомы

матки, эндометриоза, семейной гипертриглицеридемии, желчекаменной болезни, эпилепсии, факторов риска рака молочной железы. В патологически измененных тканях плотность и реакция гормональных рецепторов может быть различной. В научной литературе на сегодняшний день недостаточно сведений о влиянии эстриола на эти состояния. Влияния системных эстрогенов наиболее изучены, дифференцированы по дозировкам и составу и могут служить ориентирами для клинициста при выборе гормональной терапии для таких пациенток [30, 34, 111].

Локальные формы эстрогенов приводят к регрессу атрофических изменений в урогенитальном тракте (восстановление кровотока, пролиферации эпителия, восстановление популяции лактобацилл). Системные гормональные препараты в 25% случаев не оказывают эффекта на вагинальные симптомы [54]. Однако, генитоуринарный синдром редко является исключительно локальной проблемой у женщин в постменопаузе: у 66% он сочетается с другими климактерическими симптомами [52]. Назначение системной гормональной терапии показано при сочетании симптомов ГУС с другими климактерическими симптомами [54].

Пациентки в ранней постменопаузе всё чаще получают системную менопаузальную гормонотерапию (СМГТ), в том числе препаратами с ультранизкими дозами. Эффективность влияния ультранизких доз на проявления ГУС недостаточно изучена [98]. Необходимости дополнительного применения локальной менопаузальной гормонотерапии (ЛМГТ) в каждом случае решается индивидуально. Частота назначения комбинированной гормональной терапии составляет 20–22% пациенток, получающих системную заместительную гормональную терапию [3, 71]. ЛМГТ рекомендуется назначать в первые месяцы применения системной менопаузальной терапии, в случае среднетяжелого проявления генитоуринарного синдрома. При легкой степени симптомов ГУС, возможно, по согласованию с пациенткой использовать выжидательную тактику, используя при необходимости润滑анты. В дальнейшем под действием СМГТ, это потребность исчезнет. В случае тяжёлой степени проявлений генитоуринарного синдрома показана консультация уролога. При этом оправданно сочетание местной

и системной менопаузальной гормональной терапии до 6 месяцев, с решением вопроса о типе пролонгируемой терапии [3, 6, 44, 71].

Обзор современной литературы показал, что решение вопроса о выборе системной или местной менопаузальной терапии зависит от многих факторов: жалоб, возраста, продолжительности менопаузального периода, сопутствующих генитальных и экстрагенитальных заболеваний [6, 45, 71].

1.5. Менопаузальная гормональная терапия у женщин с лейомиомой матки

Основным методом профилактики и коррекции менопаузальных расстройств является менопаузальная гормонотерапия (МГТ) различными аналогами половых стероидных гормонов [54]. В настоящее время МГТ в той или иной форме в пери- и постменопаузе получают более 20 млн. женщин нашей планеты. В США каждая четвёртая женщина постменопаузального возраста использует МГТ. В России, где женщины 40-69 лет составляют 21 млн. всего населения, около 2% этих женщин принимают МГТ [79]. В данном случае назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) предусматривает поддержку состояния здоровья женщины в пери- и постменопаузе. Отечественные и зарубежные клинические рекомендации предлагают назначать МГТ женщинам моложе 60 лет или при длительности постменопаузы менее 10 лет, чтобы частично восполнить сниженную функцию яичников при дефиците половых гормонов. Рекомендуется использовать минимально достаточные дозы гормональных препаратов, которые могут улучшить общее состояние больных, обеспечить профилактику поздних обменных нарушений и не сопровождались бы побочными эффектами [100]. Гормонотерапия противопоказана при опухолях матки, яичников и молочных желез, при маточных кровотечениях неясного генеза, остром тромбозе, остром тромбозе, острой тромбоэмболической болезни, при печеночной и почечной недостаточности, тяжёлых формах сахарного диабета. Осторожность в применении гормонов требуется и при наличии заболеваний, на течении которых может отразиться задержка жидкости (эпилепсия, мигрень, астма), а также при эндометриозе,

бессимптомной миоме матки малых размеров, указаниях в анамнезе на желтуху беременных [83].

Больные лейомиомой матки с климактерическим синдромом заслуживают особого внимания в плане возможности назначения им МГТ. В исследовании Douchi T. 2004 года, назначение женщинам с лейомиомой матки небольших размеров МГТ через 6 месяцев привело к увеличению объемов узлов на 8,9%. Спустя год размеры узлов не отличались от первоначальных, что позволило предположить возможность продолжения лечения без риска дальнейшего прогрессирования роста узлов [115]. Безопасность различных режимов гормональной терапии в отношении миомы матки, оценивали по влиянию её на величину опухоли. В аналогичном когортном, проспективном исследовании Chang I. 2013 года, сопоставляли клинический эффект гормональной терапии с ростом узла лейомиомы и индексом резистентности в маточной артерии. Авторы выявили рост узлов лейомиомы, который коррелировал со снижением индекса резистентности в маточной артерии уже через 3 месяца гормональной терапии [113]. На сегодняшний день используются более низкие дозы гомонов, по сравнению с рекомендованными ранее. Возможность выбора низко- и ультранизкодозированных препаратов МГТ дает врачам-гинекологам реальный терапевтический инструмент для формирования персонифицированного подхода к ведению пациенток с различной степенью и длительностью дефицита половых стероидов и лейомиомой матки. В рамках современного, когортного исследования, проведенного в течение года ученые не зафиксировали увеличения размеров матки, по усредненным значениям. Они наблюдали 60 женщин в постменопаузе с бессимптомной миомой матки, которые получали гестаген перорально в циклическом режиме в дозе 5 мг/сутки и эстрадиол в дозе 50 мкг/сутки, вводимый трансдермально в постоянном режиме. У 6 пациенток с диаметром доминантного узла более 3см выявлено увеличение объема миомы, которое сочеталось с низкими показателями индекса резистентности в маточной артерии. Таким образом, определение индекса резистентности в маточных артериях до назначения и на фоне гормональной терапии, может способствовать прогнозированию роста опухоли матки [111]. Изучение внутриопухолевого кровотока в постменопаузе на фоне

гормонотерапии тиболоном доказало отсутствие влияния на объем лейомиомы матки, а также увеличение пульсационного индекса маточных артерий. В контрольной группе здоровых женщин в постменопаузе отмечено снижение пульсационного и индекса резистентности маточных артерий у женщин в течение года наблюдения [129]. Риск возникновения или роста миомы матки, в зависимости от путей введения (трансдермального и перорального) оценивали в двухлетнем, проспективном, рандомизированном исследовании. Через 2 года использования медроксипрогестерона ацетата перорально в комбинации с трансдермальным введением эстрадиола валерата возникновение новых узлов миомы наблюдалось в 5% случаев, а рост, существующих ранее узлов, отмечен у 25% пациенток. В группе женщин, на фоне применения комбинации эстрадиола валерат и ципротерона ацетат перорально возникновение новых и роста, существующих ранее узлов не выявлено [153]. В параллельном, независимом зарубежном исследовании изучалось влияние различных доз прогестagens, а также разных путей ведения эстрогенного компонента у 40 постменопаузальных женщин с лейомиомой матки в течение 12 месяцев МГТ. Первая группа пациенток получала конъюгированные эквинэстрогены 0,625 мг орально, вторая эстрадиол 50 мкг – трансдермально. Прогестаген назначался перорально в непрерывном режиме в виде медроксипрогестерона ацетат 5 мг и 2,5 мг соответственно группам. Размеры лейомиомы измерялись исходно и через год применения МГТ. Выявлено, что объем лейомиомы достоверно увеличился у женщин, получавших трансдермальную терапию, тогда как в группе с оральным введением эстрогенного компонента размеры лейомиомы сохранялись неизменными [141]. В связи с этим авторы высказали предположение о том, что различные дозы прогестagens, также как и пути введения эстрогенного компонента, могли бы повлиять на результаты исследования.

Таким образом, на основании всестороннего анализа литературных данных, посвященных применению менопаузальной гормональной терапии у женщин в постменопаузе с миомой матки, можно сделать вывод о том, что современные достижения не дают пока возможности для создания четких алгоритмов

индивидуального выбора сроков начала, схем терапии МГТ при наличии лейомиомы матки и также критериев отмены препаратов при появлении осложнений. Менопаузальную гормональную терапию рекомендуется использовать у пациенток с лейомиомой матки небольших размеров (не более 3 см). Ультразвуковое исследование органов малого таза с доплерометрией проводят через каждые 6 месяцев терапии. При выявлении роста опухоли или интенсивного кровотока в узлах лечение должно быть отменено и врач решает вопрос о тактике дальнейшего ведения [55,151]. Использование ультранизкодозированных препаратов МГТ наиболее безопасно и обосновано в отношении здоровья женщин с миомой матки. Важно понимать, что МГТ назначают не для лечения миомы матки, а для купирования климактерических симптомов. Высокая частота и тяжесть симптомов дефицита половых стероидов в сочетании с миомой матки у пациенток не должно исключать МГТ, но требуется более тщательный контроль за состоянием узлов и эндометрия, а также - более дифференцированный подбор препаратов.

1.6 Модификация дозировок менопаузальной гормональной терапии – путь к расширению терапевтических возможностей

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является действенной мерой сохранения здоровья женщин зрелого возраста. Решение о проведении МГТ должно приниматься совместно гинекологом и хорошо информированной пациенткой [54, 100].

К моменту начала перименопаузы женщина может иметь хронические заболевания, и возрастная гормональная перестройка способна отразиться на их течении, а также спровоцировать манифестацию новых патологий. Формируются болезни, связанные как со старением, так и с эстрогенным дефицитом: сердечно-сосудистые, неврологические, костно-мышечные, ментальные и другие нарушения [50]. На каждую тысячу женщин при своевременном назначении менопаузальная гормональная терапия (МГТ) может спасти шесть жизней, предупредить развитие болезней сердца у восьми женщин, предотвратить развитие тромбоза у пяти женщин [159]. Доказано, что кардиопротективное действие МГТ наиболее выражено, если

она начата в период близкий ко времени наступления менопаузы [175]. Лечение не следует прекращать по причине возраста женщины, если польза от гормональной терапии превышает риски [174]. Наряду с влиянием на сердечно-сосудистую систему, пациенток чаще всего волнует повышение риска рака молочной железы. В этом аспекте крайне важным является вопрос выбора гестагена в составе МГТ [114]. В современных отечественных и зарубежных рекомендациях для практических врачей отмечено, что низко- и ультранизкодозированные системные эстрогены имеют наиболее благоприятный профиль побочных эффектов по сравнению со стандартными дозами гормонов [54, 100, 175]. Выбор состава, дозировки, путей введения препарата МГТ должен быть индивидуализирован, а эффективность лечения должна превышать риски. Низкодозированные и ультранизкодозированные препараты менопаузальной гормональной терапии имеют наиболее благоприятный профиль побочных эффектов по сравнению со стандартными дозами гормонов [4, 94]. Доза 2 мг 17 β -эстрадиола, или эстрадиола валерата, является в препаратах МГТ стандартной дозой, 1 мг –низкой и 0,5 мг – ультранизкой дозой. Для конъюгированных эквин-эстрогенов стандартная доза составляет 0,625 мг (именно она применялась у большинства участниц WHI) [167]. Применение эстрадиола в дозе 2 мг/сутки может вызывать задержку жидкости и связанные с ней побочные эффекты: увеличение массы тела, отеки, мастодинию. Эстрогены поступающие в организм через рот, абсорбируются в желудке, затем по портальной вене поступают в печень, где метаболизируются перед включением в системную циркуляцию. Этот процесс сопровождается стимуляцией выработки в печени ангиотензиногена, который приводит к активации системы ренин - ангиотензин - альдостерон и увеличению реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах. В противовес этому прогестерон способен блокировать рецепторы альдостерона в почечных канальцах, тем самым препятствуя задержке жидкости. Однако в период менопаузы определяется выраженный дефицит этого гормона, и прием перорального эстрадиола часто приводит к задержке натрия и воды в организме. Снижение дозы эстрадиола до 1 мг/сутки позволяет уменьшить это негативное влияние, не теряя терапевтической эффективности в отношении

симптомов менопаузы [21, 40, 60]. Хорошая переносимость и низкая частота побочных эффектов, связана не только с низкой дозой эстрогена, но также и с уникальными свойствами прогестагенного компонента. Определяющие свойства гестагена в составе МГТ - это метаболическая нейтральность, отсутствие эстрогенной и глюкокортикостероидной активности, выраженное сродство к натуральному прогестерону. Дроспиренон - является представителем нового класса синтетических прогестагенов - производных спиролактона, который помимо выраженного прогестагенного действия обладает также андрогенстабилизирующим и антиминералокортикоидным эффектом. Этот прогестаген метаболически нейтрален, не влияет на толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность, не противодействует благоприятному влиянию эстрогенов на липидный профиль крови. Благодаря антиминералокортикоидной активности дроспиренон препятствует задержке натрия и воды, вызываемой эстрогеном, и уменьшает частоту побочных эффектов, связанных с этим [66, 126]. Дроспиренон не препятствует благоприятному влиянию эстрадиола на липиды крови и, кроме того, несколько уменьшает прирост триглицеридов, вызываемый эстрадиолом. Поэтому прием препарата в комбинации 1 мг E2/ 2 мг ДРСП сопровождается снижением уровня ОХС и ЛПНП при практически неизменном уровне триглицеридов. Защитное влияние на сердце и сосуды связано также с антиальдостероновым эффектом дроспиренона. Как уже было сказано, эстрогены стимулируют систему ренин - ангиотензин - альдостерон, что может способствовать повышению АД, как вследствие увеличения объема циркулирующей крови, так и в результате спазма сосудов, вызываемого ангиотензином. Избыток альдостерона оказывает повреждающее действие на органы и ткани, стимулируя выработку в стенке сосудов коллагена и пролиферацию гладкомышечных клеток, и тем самым способствует развитию структурных необратимых изменений в сосудах, миокарде, почках [40, 89, 104]. Благодаря антиальдостероновому эффекту дроспиренона препарат способствует снижению АД.

Крупномасштабное контролируемое проспективное исследование с активным наблюдением EURAS-HRT (European Active Surveillance Study of Women) при

использовании E2/ ДРСП выявило значимое количество женщин с предгипертензией/гипертензией, которым не потребовалась антигипертензивная терапия[132]. Следует помнить, что предгипертензия в течение долгого времени может оставаться недиагностированной и представлять существенную опасность для здоровья женщин [117].

Определения минимальной эффективной дозы комбинации E2/ДРСП для лечения умеренных/тяжелых менопаузальных симптомов у женщин в постменопаузе изучено в многоцентровом исследовании в параллельных группах с применением в течение 12 месяцев двух доз активных компонентов (E2 0,5 мг/ ДРСП 0,25 мг и E2 0,5 мг/ ДРСП 0,5 мг)[96]. В другом аналогичном исследовании в течение 12 месяцев изучалась долговременная безопасность в отношении эндометрия комбинации 0,5 мг E2/0,25 мг ДРСП по сравнению с комбинацией 1,0 мг E2/0,5 мг норэтистерона ацетата (НЭТА) у женщин в постменопаузе (n = 662 в возрасте от 40 до 65 лет), имевших показания для назначения МГТ [125]. Лечение урогенитальных нарушений, не входит в число показаний для назначения комбинации 0,5 мг E2 / 0,25 мг ДРСП, тем не менее препарат продемонстрировал значимое снижение этих крайне неприятных и достаточно распространенных проявлений у женщин в постменопаузе по данным шкалы Clinical Global Impressions scale, показавшим высокое удовлетворение пациенток результатами лечения, что сопровождалось значимым улучшением показателей вагинального pH и индекса созревания вагинального эпителия при цитологическом исследовании мазков [98]. Результаты вышеприведенных исследований позволили авторам сделать заключение о надежном купировании менопаузальных симптомов (приливы, урогенитальные симптомы и симптомы вульварной/вагинальной атрофии) и благоприятном профиле пользы/риска, в т. ч. о надежной защите эндометрия у женщин в постменопаузе [98, 124]. Препарат, включающий комбинацию 0,5 E2 / 0,25 мг ДРСП, появился на нашем рынке в 2015 г., что, безусловно, расширило возможности врача при выборе эффективного и безопасного режима МГТ. Такой препарат можно назначить спустя 1 год после наступления менопаузы, однако следует предупредить пациентку, что эффект развивается медленнее, примерно

через три месяца от начала лечения и может быть не столь выраженным, что важно в случае тяжелых приливов. Наличие профилактического эффекта в отношении атеросклероза и остеопоротических переломов для ультранизкодозированной терапии изучается. Риски ультранизкодозированной МГТ в отношении молочной железы, миомы матки, эндометриоза, заболеваний желчного пузыря и венозной тромбоэмболии ниже. Если по каким-то причинам, женщина обратилась по поводу лечения умеренных/выраженных приливов и имеет эстрогензависимые сопутствующие патологические состояния следует начинать терапию с ультранизкодозированной МГТ. При отсутствии эффекта в течение 3-4 месяцев применения ультранизкодозированной МГТ, следует назначить комбинацию 1 мг Е2/2 мг ДРСП. [93]. Таким образом, на данном этапе наших знаний и принимая во внимание отношение к МГТ в нашей стране, не представляется возможным определить четкие сроки начала ультранизкодозированной терапии у женщин в постменопаузе или перехода с низко- на ультранизкодозированную терапию. Следует оставить решение этого вопроса на усмотрение хорошо информированного врача и пациентки. Вариации дозировок препаратов Е2/ДРСП расширяет возможности врача при выборе наиболее подходящего лечения умеренных/тяжелых приливов в зависимости от характеристик конкретной пациентки (возраста, сопутствующей соматической и гинекологической патологии, сроков менопаузы) [65].

Современный этап развития практической гинекологии характеризуется активным развитием и внедрением инновационных диагностических и лечебных технологий. Возможность выбора препаратов МГТ оптимального состава, дозировки, путей введения для конкретной пациентки дает врачам-гинекологам реальный терапевтический инструмент для формирования персонифицированного подхода к ведению пациенток с различной степенью и длительностью дефицита половых стероидов. Отсутствие единства взглядов на применение МГТ у женщин с лейомиомой матки, неоднозначность коррекции ГУС, возможность вариативного применения МГТ с различными дозировками позволили обосновать цели и задачи данного исследования.

Материалы данной главы отражены в следующих публикациях:

1. Коваль М.В. Влияние менопаузальной гормональной терапии в постменопаузе на миому матки / М.В. Коваль, Т.А. Обоскалова // Таврический медико-биологический вестник. -2018. – Том 21, № 2. – С. 165-174.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

Проведено открытое, когортное, проспективное, рандомизированное наблюдение. При создании протокола исследования мы руководствовались Хельсинской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (пересмотр 59-й Генеральной ассамблеи WMA, Сеул, Южная Корея, 2008 г.), а также документом «Международные этические рекомендации по проведению биомедицинских исследований с участием людей» (International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects). Протокол исследования одобрен этическим комитетом УГМУ (№1 от 15.01.2016). В соответствии с целями и задачами диссертационной работы применялись следующие методы исследования: клинический, инструментальный (УЗИ, денситометрия), эндоскопический (кольпоскопия) методы, а также лабораторные методы исследования (микроскопический и цитологический скрининг, определение кислотности влагалищной среды, биохимическое исследование крови, гормоны крови). После формирования базы данных использовался статистический метод обработки данных.

Работа выполнялась с 2015 по 2018 годы на кафедре акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России), набор клинического материала проведен на базе медико-фармацевтического центра «Рубин» в городе Каменск –Уральский (главный врач Давыдкин Павел Николаевич). Были обследованы 325 женщин, обратившихся на амбулаторный прием к гинекологу с признаками климактерического синдрома. У 200 пациенток выявлена лейомиома тела матки, у 20 из них были обнаружены крупные размеры узлов или субмукозная локализация и они были исключены из дальнейшего

исследования. В исследование включено 180 пациенток, удовлетворяющих приведенным ниже критериям включения и невключения.

Критерии включения:

- 1) Ранняя постменопауза (+1b, +1c по STRAW+10)
- 2) Наличие вазомоторных проявлений климактерического синдрома
- 3) Диагноз - лейомиома матки небольших размеров (до 3см в диаметре и не более 3 штук). Узлы 2-6 типа по классификации FIGO
- 4) Подписанная форма информированного согласия на участие в исследовании (включая отказ от применения вагинальных смазок, интимных гелей, терапии фитоэстрогенами, а также системными и локальными формами противомикробных препаратов на период обследования)
- 5) Отсутствие гормональной терапии и контрацепции в течении предыдущего года.

Критерии невключения:

- 1) Отсутствие диагноза интрамуральная лейомиома матки небольших размеров
- 2) Гистер-овариэктомия в анамнезе
- 3) Гормональная контрацепция или терапия половыми гормонами в период менопаузального перехода
- 4) Наличие противопоказаний для МГТ
- 5) Клинические признаки вагинита, выраженная лейкоцитарная реакция в вагинальном отделяемом
- 6) Отказ пациентки от участия в исследовании на любом этапе

При проведении исследования, для исключения предвзятости выбора группы были сформированы путём случайного отбора с применением метода конвертов. Пациенткам I группы (n=60) был назначен низкодозированный таблетированный, системный комбинированный препарат МГТ (эстрадиол 1 мг, дроспиренон 2 мг) ежедневно 1 раз в сутки. Пациенткам II группы (n=60) назначен аналогичный препарат в ультранизкодозированной форме (эстрадиол 0,5 мг, дроспиренон 0,25 мг) ежедневно 1 раз в сутки. Пациентки III группы (группа сравнения, n=60) отказались от приема МГТ. Основными причинами отказа явились: страх побочных эффектов, прописанных в аннотации к препарату (40%, n=24), каждая третья

пациентка опасалась онкологической патологии, связанной с приемом МГТ (30%, n=18). Часть пациенток (25%, n=15) были недостаточно мотивированы (не знали о положительном влиянии МГТ на мочеполовую, сердечно-сосудистую, костную и нервную систему) и лишь 5% (n=3) отметили высокую стоимость препаратов, как фактор отказа от терапии. Дизайн проспективного, когортного исследования представлен на рисунке 1.

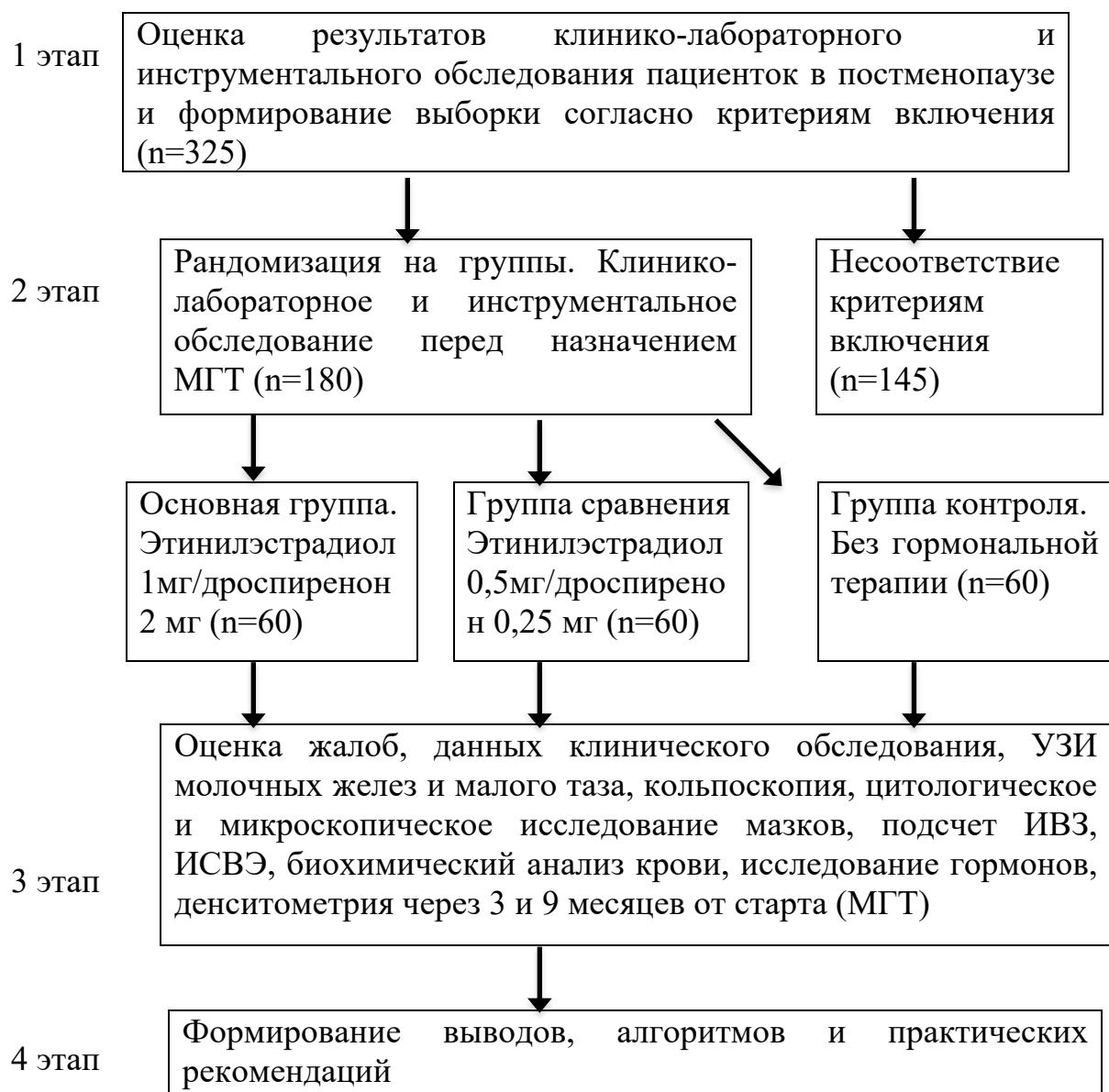


Рисунок 1-Дизайн исследования.

2.2 Методы исследования

При обследовании женщин использовали общепринятые методы: опрос анамнеза, жалоб, осмотр, общеклинические и клинико-лабораторные исследования.

Особое внимание уделяли данным акушерско - гинекологического анамнеза (возраст менархе, период становления менструального цикла, особенности менструального цикла, число беременностей, родов, аборт, самопроизвольных выкидышей, методы контрацепции, перенесенные гинекологические заболевания, возраст и длительность менопаузы). Оценивали параметры соматического здоровья, а также персональный и наследственный онкологический и тромботический анамнез. Учитывали социальный статус пациентки и наличие вредных привычек. Активно выявляли у пациенток наличие жалоб на сухость, зуд, жжение слизистых оболочек половых органов, дискомфорт при половом акте, повторяющиеся неприятные выделения из влагалища. При физикальном обследовании оценивали антропометрические показатели: рост, массу тела, объем талии (ОТ), объем бедер (ОБ), рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), который вычисляли по формуле Кетле:

$$\text{ИМТ} = \text{Масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$

Результаты показателей интерпретировали (по ВОЗ, 2004)

Недостаток массы тела < 18,5

Нормальные значения 18,5- 24,9

Избыток массы тела 25-29,9

Ожирение 1 степени 30-34,5

2 степени 35- 39,9

3 степени > 40

Гинекологическое обследование включало осмотр наружных половых органов и шейки матки в зеркалах, бимануальное исследование. При осмотре обращали внимание на окраску слизистых, емкость, выраженность складчатости влагалища, объем и характер влагалищных белей. Наличие пролапса женских половых органов.

Пролапс матки, мы оценивали в соответствии с классификацией ВОЗ, где 1 степень характеризуется опущением шейки матки не больше, чем до половины влагалища, 2 степень - шейка матки и /или стенки влагалища опускаются до входа во влагалище, 3 степень - шейка матки и /или стенки влагалища опускаются за пределы входа во влагалище, а тело матки располагается выше его, 4 степень- вся матки и/или стенки влагалища находятся за пределами входа во влагалище.

Диагностику причин недержания мочи осуществляли с помощью «Дрип-теста»

1	Бывает ли у Вас мочеиспускание более 6 раз в день и более 1 раза за ночь ?	«Да»	«Нет»
2	Бывает ли у Вас иногда внезапный настоятельный позыв на мочеиспускание ?	«Да»	«Нет»
3	Бывает ли у Вас иногда недержание мочи ночью, в горизонтальном положении или при смене положения тела ?	«Да»	«Нет»
4	Связано ли у Вас недержание мочи с физическими усилиями (поднятие тяжести, кашель и т.д.) ?	«Да»	«Нет»
5	Появляется ли внезапная необходимость в мочеиспускании при звуке льющейся воды или при контакте с водой ?	«Да»	«Нет»
6	Можете ли Вы волевым усилием остановить выделение мочи при начавшемся недержании ?	«Да»	«Нет»
7	Выделение мочи при недержании в основном:	Обильное	Небольшое Количество
Общий балл			
Тип недержания: <u>ГАМП</u> : <u>Смешанное</u> : <u>Стрессовое</u> 7/0 – 6/1 – 5/2 – 4/3 – 3/4 – 2/5 – 1/6 – 0/7			

Каждый ответ «да» или «нет» равен 1 баллу. Суммируются отдельно баллы в левом и правом столбцах. Получается дробь: сумма баллов в левом столбце / сумма баллов в правом столбце. По шкале определяется тип недержание мочи пациента.

Для оценки клинических проявлений климактерического синдрома в исследовании использовали оценочную шкалу симптомов МС “The Greene Climacteric Scale”, разработанную в 1998 г. проф. J. Greene [130], которая позволяет определить степень выраженности каждого из симптомов отдельно, оцененную в баллах. Шкала состоит из 21 вопроса, определяющего качество жизни у пациенток в постменопаузе, по 4 основным разделам: 1) психосоциальная сфера; 2)

соматические симптомы/физическое состояние; 3) вазомоторные симптомы; 4) сексуальная сфера. Степень выраженности каждого из симптомов оценивают по 4-балльной системе (0–3). По шкале J.G. Greene 0 соответствует отсутствию симптома, 1 – лёгкой степени выраженности, 2 – средней степени выраженности и 3 – тяжёлой степени выраженности симптомов КС. Итоговые баллы по 4 разделам суммировали и вычисляли общую оценку степени выраженности симптомов (1–11 баллов – слабая, 12–19 баллов – средняя, > 20 баллов – тяжёлая).

Инструментальные методы исследования

Ультразвуковое исследование органов малого таза с цветовым доплеровским картированием и доплерометрией сосудов матки и внутриопухолевых сосудов проводили на аппаратах (GE Voluson E6, Vivid E9, Logiq e), с трансвагинальным датчиком с частотой 3,5 - 9 МГц. В процессе обследования определяли: размеры и объём матки, толщину срединного маточного «эха» (М-эхо). Особое внимание уделяли диагностике миоматозных узлов: их линейным размерам, объёму, расположению, количеству и структуре. В тех случаях, когда имело место множественная лейомиома матки, указывали локализацию, размеры и объём наибольшего узла, изменения которого определяли тактику наблюдения и ведения больной. Для вычисления объема тела матки и узлов лейомиомы использовали формулу для эллипсоидных опухолей, основанной на данных ультразвукового сканирования, с определением продольного, поперечного и переднезаднего размеров, предложенную G.B. Nealy (1989) и R.W. Shaw, 1998). Для изучения состояния гемодинамики матки измеряли показатели кривых скоростей кровотока в правой и левой маточной артериях, а также в артериях, кровоснабжающих миоматозный узел (или наибольший из миоматозных узлов при множественной миоме матки). Среди количественных параметров кровотока органов малого таза изучали следующие: пиковую систолическую скорость (V_{\max} , ПСС) – максимальную скорость кровотока в систолу; максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (КДС) – максимальную скорость в конце диастолы. С целью оценки величины периферического сосудистого сопротивления

использовали: индекс периферического сосудистого сопротивления или индекс резистентности (ИР) (индекс Пурсело/Pourcelot, R_i – resistive index) – отношение разности показателей пиковой систолической и максимальной конечной диастолической скоростей кровотока к величине пиковой систолической скорости (L. Pourcelot, 1979).

Рентгеномаммографическое исследование в двух проекциях (прямой и боковой) проведено пациенткам до начала назначения системной менопаузальной гормональной терапии. Противопоказаний для назначения МГТ, по данным маммографии, не было. В дальнейшем, для контроля за состоянием молочных желез проводили ультразвуковое исследование, как наиболее безопасный и доступный метод динамического наблюдения. Использовали линейный датчик с частотой 6-12 МГц. на аппаратах (GE Voluson E6, Vivid E9, Logiq e).

Для определения минеральной плотности костной ткани использовали двуэнергетическую рентгеновскую денситометрию на аппарате Stratos (France) при включении в исследование и через 9 месяцев наблюдения за пациентками. Оценивали МПКТ позвонков поясничного отдела по результатам заключения остеоденситометрии.

Простую и расширенную видеокольпоскопию проводилась на аппарате Sensitec slc 2000, интерпретировали по международной классификации кольпоскопических терминов Рио- де –Жанейро 2011 г. (Приложение 1).

Лабораторные методы исследования

Уровни показателей гормонов крови (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, ТТГ, тестостерон, прогестерон, ГСПС) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением автоматического анализатора Roche Hitachi, модель cobas 6000.

Определение основных биохимических параметров крови (АСТ, АЛТ, глюкозы, общего холестерина и его фракций производилось на аппарате – Roche Hitachi, модель cobas 6000 с применением специальных, стандартных методик и компьютерной обработки. Взятие крови проводили из локтевой вены натощак в утренние часы с помощью вакуумных систем.

Определение РН вагинального содержимого-проводили с помощью индикаторных полосок «Кольпо-тест рН». Влагалищную жидкость, извлеченную, ватным тампоном наносили на сенсорный элемент и через 15-20 секунд сравнивали с эталонной цветовой шкалой комплекта. Диапазон значений индикаторных полосок находится в пределах 3,0 – 7,0 рН.

Степень вагинальной атрофии оценивали по индексу вагинального здоровья [101]. ИВЗ - среднее арифметическое суммы баллов значений каждый, где каждый показатель оценивался по пятибалльной системе. (25- 20 баллов незначительная атрофия, 20-15 умеренная атрофия, <15 выраженная атрофия)

Индекс вагинального здоровья (Bachmann G, 1994)

Значения Индекса Вагинального Здоровья	Эластичность	Транссудат	РН	Эпителиальная целостность	Влажность
1 балл высшая степень атрофии	- Отсутствует	Отсутствует	>6,1	Петехии, кровоточивость	Выраженная сухость, поверхность воспалена
2 балла выраженная атрофия	- Слабая	Скудный, поверхностный, желтый	5,6-6,0	Кровоточивость при контакте	Выраженная сухость, поверхность не воспалена
3 балла умеренная атрофия	- Средняя	Поверхностный, белый	5,1-5,5	Кровоточивость при соскабливании	Минимальная
4 балла незначительная атрофия	- Хорошая	Умеренный, белый	4,7-5,0	Нерыхлый, тонкий эпителий	Умеренная
5 баллов норма	- Отличная	Достаточный, белый	<4,6	Нормальный эпителий	Нормальная

Для оценки степени атрофии проводили цитологическое исследование с подсчетом индекса созревания влагалищного эпителия (ИСВЭ) - процентное соотношение поверхностных, промежуточных и базальных (или парабазальных) клеток в мазке, взятом шпателем с переднебоковой стенки влагалища. В

дальнейшем мазок окрашивали по Папаниколау и рассчитали ИСВЭ на основе процентного соотношения эпителиальных клеток: поверхностных, промежуточных, базальных и парабазальных [136].

ИСВЭ = $0,5 \times \text{кол-во промежуточных клеток(\%)} + 1 \times \text{кол-во поверхностных клеток(\%)}$.

Тяжелая степень атрофии - $<15\%$

Умеренная атрофия $15-25\%$

Легкая степень атрофии – $25\%-35\%$

Норма - $\geq 35\%$

Бактериоскопическое исследование выполняли путем взятия отделяемого уретры, цервикального канала и заднего свода влагалища. Материал окрашивали по Граму с последующей иммерсионной микроскопией. Классификацию биоценоза влагалища по результатам микроскопического исследования проводили в соответствии с рекомендациями Кира Е.Ф.[36].

1. Нормоценоз, характеризующийся доминированием лактобактерий, отсутствием грамотрицательной микрофлоры, бластоспор спор и псевдомицелия дрожжеподобных грибов, наличием единичных лейкоцитов и «чистых» эпителиальных клеток, соответствующих фазе менструального цикла.

2. Промежуточный тип характеризуется умеренным или сниженным количеством лактобактерий, наличием кокков. Обнаруживаются лейкоциты, моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки. Является пограничным типом, часто наблюдается у здоровых женщин, редко сопровождается субъективными жалобами и клиническими проявлениями.

3. Дисбиоз влагалища, выражающийся в незначительном количестве или полном отсутствии лактобактерий, обильной полиморфной грамотрицательной и грамположительной палочковой и кокковой микрофлорой; наличием «ключевых клеток». Количество лейкоцитов варьиabelьно, отмечается отсутствие или незавершенность фагоцитоза.

4. Вагинит (воспалительный тип мазка) – полимикробная картина мазка с большим количеством лейкоцитов, макрофагов, эпителиальных клеток, отмечается

выраженный фагоцитоз. При обнаружении гонококков, трихомонад, псевдомицелия, бластоспор выставляется соответствующий этиологический диагноз. В случае отсутствия этиологически значимых микроорганизмов при таком варианте микроскопической картине пациенткам ставят диагноз неспецифического вагинита.

Результаты цитологического исследования мазков с экто- и эндоцервикса описывали согласно терминологической системе Бетесда (Приложение 2).

Исследование сыворотки крови, а также цитологическое и микроскопическое исследование мазков производились на базе лабораторной службы Хеликс г. Екатеринбург (генеральный директор Макаров В.В.)

Статистические методы исследования

Результаты наблюдения и обследования заносили в специально разработанную анкету с последующим оформлением базы данных в форме таблиц Microsoft Excel. Статистическая обработка полученных результатов была проведена на персональном компьютере при помощи программного пакета «SPSS Statistics 20.0 for Windows». Для расчета необходимого размера выборки использовалась статистическая программа OpenEpi Version 3.01. Сила исследования была принята в 80%. Максимально допустимая вероятность случайной ошибки (альфа) – 5%. В результате требуемый размер выборки для исследования составил не менее 130 человек. При проведении проспективного этапа исследования размер выборки был увеличен на 20%, чтобы скомпенсировать возможность выбывания пациентов. Нормальность распределения количественных показателей определялась с помощью теста Шапиро-Уилка, а также визуальным методом с помощью построения диаграмм распределения. Наличие выпадающих переменных исследовалось с помощью коробчатого графика (box-plot). Качественные признаки описаны как абсолютная и относительная частота встречаемости. Для качественных признаков доверительный интервал рассчитывался для доли. Качественные признаки сравнивались между собой с помощью критерия «Хи-квадрат» с поправкой Йетса и точного критерия Фишера. Количественные данные показаны в виде медианы (Me)

и границ межквартильного интервала (границы межквартильного интервала 25 и 75 квартиль). Для сравнительного анализа количественных независимых признаков использовали критерий Манна-Уитни. Для анализа связанных признаков использовали тест Вилкоксона. При дихотомическом распределении критерий Мак Немора. За уровень статистической значимой разницы было принято значение $p < 0,05$ (вероятность случайной ошибки менее 5%).

Для оценки влияния различных доз МГТ на изменение изучаемых параметров рассчитывали показатель относительного риска (ОР)

ГЛАВА 3. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

В исследовании приняли участие 180 женщин в возрасте от 43 до 58 лет в естественной постменопаузе с длительностью от 1 года до 10 лет. Медиана возраста наступления менопаузы 50,0 (48,0÷52,6). Группы были сформированы путём случайного отбора с применением метода конвертов. Основные возрастные характеристики представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Возрастная характеристика пациенток в исследуемых группах.

Группы Показатель	1 группа (n=60)	2 группа (n=60)	3 группа (n=60)	Достовер ность
Возраст, лет	53(50,5÷55,0)	53(52,2 ÷ 54,0)	53(51,0÷55,5)	P1-3 =0,995 P 2-3=0,965 P1-2=0,856
Возраст менопаузы, лет	50,5(49,0÷52,6)	50,0(48,0÷52,0)	50,0(49,7÷51,8)	P1-3 =0,961 P 2-3=0,965 P1-2=0,856
Длительность постменопаузы , лет	2,8(2,0÷ 3,0)	2,7 (1,5 ÷ 3,0)	3,0 (1,5÷ 4,0)	P1-3 =0,495 P 2-3=0,345 P1-2=0,756

Данные представлены медианой с межквартильным интервалом. Сравнения между группами проведены по критерию U-тест Манна-Уитни.

Согласно данным таблицы анализируемые группы не имели достоверных различий по основным возрастным характеристикам.

Если пациентка соответствовала критериям включения и невключения в исследования, ей предлагали выбрать конверт, в котором указан номер группы. Пациенткам I группы (n=60) был назначен низкодозированный таблетированный,

системный комбинированный препарат МГТ (эстрадиол 1 мг, дроспиренон 2 мг) ежедневно 1 раз в сутки. Пациенткам II группы (n=60) назначен аналогичный препарат в ультранизкодозированной форме (эстрадиол 0,5 мг, дроспиренон 0,25 мг) ежедневно 1 раз в сутки. Пациентки III группы (группа сравнения, n=60) отказались от приема МГТ. Основные причины отказа представлены на гистограмме (Рисунок 2.)

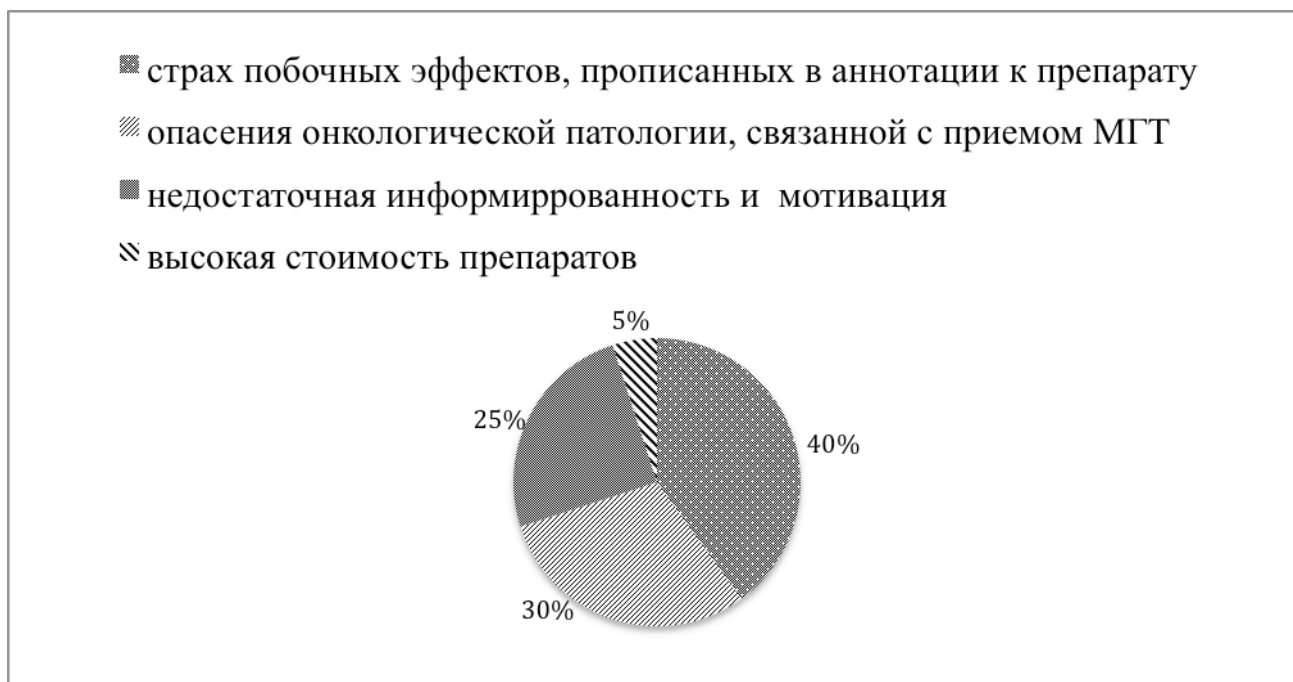


Рисунок 2 – Причины отказа пациенток от МГТ.

Параметры акушерско-гинекологического анамнеза, способные повлиять на развитие лейомиомы матки и патологическое течение климактерического периода представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Клинико-анамнестические показатели пациенток в исследуемых группах.

Группы Показатель	1 группа (n=60)	2 группа (n=60)	3 группа (n=60)	P
Возраст менархе, лет	13,0 (11 ÷ 14)	13,2(11,8÷14)	12,7(12÷14,7)	P1-3 =0,355 P 2-3=0,245 P1-2=0,896
Длительность менструального цикла, дни	27,4(23 ÷ 31)	28,1(25 ÷ 32)	27,7(24÷31,6)	P1-3 =0,975 P 2-3=0,865 P1-2=0,856

Продолжение таблицы 2

Длительность менструации, дни	5,9 (3,6 ÷ 6,6)	6 (4,4 ÷ 7)	6,9 (5,3 ÷ 7,4)	P1-3 =0,795 P 2-3=0,975 P1-2=0,996
Возраст начала половой жизни	19,5(16,2 ÷ 21)	20(18 ÷ 22)	19,7(19 ÷ 21)	P1-3 =0,995 P 2-3=0,761 P1-2=0,844
Количество беременностей	3 (2 ÷ 4)	3 (2 ÷ 4)	3 (2 ÷ 4)	P1-3 =1 P 2-3=1 P1-2=1
Количество родов	2 (1 ÷ 2)	2 (1 ÷ 2)	2 (1 ÷ 2)	P1-3 =1 P 2-3=1 P1-2=1
Количество выкидышей	0,5(0 ÷ 0)	0,5(0 ÷ 0)	0,2(0 ÷ 0)	P1-3 =0,644 P 2-3=0,645 P1-2=1
Количество операций “кесарева сечения”	0,06 (0 ÷ 0)	0,2 (0 ÷ 0)	-	P1-3 =0,000 P 2-3=0,000 P1-2=0,000
Количество эктопических беременностей	0,06 (0 ÷ 0)	-	-	P1-3 =0,000 P 2-3=0,000 P1-2=0,000
Количество медицинских абортов	1(1 ÷ 2)	1(1 ÷ 2)	1(1 ÷ 2)	P1-3 =1 P 2-3=1 P1-2=1

Данные представлены медианой с межквартильным интервалом. Сравнения между группами проведены по критерию U-тест Манна-Уитни.

Представленные данные демонстрируют отсутствие значимых различий между группами в возрасте менархе, коитархе, показателях характеризующих менструальную функцию, количестве беременностей и их исходах.

При оценке гинекологического анамнеза, уточняли преимущественный метод контрацепции в течении жизни. Полученные данные представлены на гистограмме (Рисунок 3.)

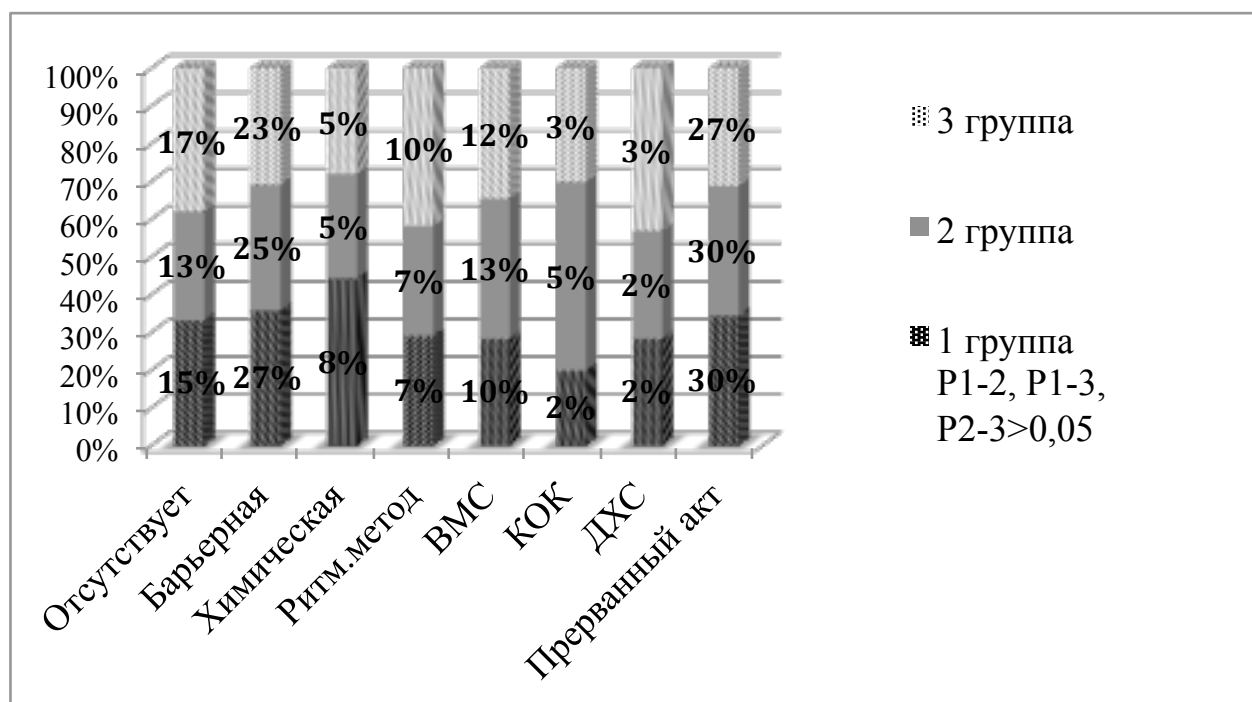


Рисунок 3 – Структура используемой контрацепции в анамнезе пациенток)

Согласно полученным данным, достоверных статистических различий между группами по преимущественно используемым методам контрацепции, не обнаружено ($P > 0,05$). Наиболее часто пациентки в постменопаузе с климактерическим синдромом и лейомиомой матки на протяжении жизни предохранялись от беременности, используя мужской презерватив и прерванный половой акт. Реже использовали внутриматочную спираль и ритмический метод. Меньше всего пользовались гормональными средствами.

В ходе сбора анамнеза оценивали социальные факторы жизни женщин, уровень образованности, а также наличие вредных привычек (Таблица 3).

Таблица 3 - Социальные факторы обследованных пациенток

Группа Показатель	1 группа (n=60)		2 группа (n=60)		3 группа (n=60)		Достоверность
	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	

Продолжение таблицы 3

Социальный статус: Служащие	5%	3	5%	3	1,7%	1	p 1-2=1 p2-3=0,56 p-1-3=0,56
работающие	68%	41	77%	46	60%	36	p 1-2=0,14 p2-3=0,02 p-1-3=0,04
домохозяйки	27%	16	18%	11	38%	23	p 1-2=0,15 p2-3=0,01 p-1-3=0,08
Образование: Высшее	52%	31	50%	30	40%	24	p 1-2=0,87 p2-3=0,02 p-1-3=0,05
Среднее	5%	3	8%	5	18%	11	p 1-2=0,87 p2-3=0,05 p-1-3=0,04
Среднее- специальное	43%	26	42%	25	42%	25	p 1-2=0,95 p2-3=1 p-1-3=0,95
Брак: Гражданский	18%	11	15%	9	15%	9	p 1-2=0,84 p2-3=1 p-1-3=0,84
Регистрированный	82%	49	85%	51	85%	51	p 1-2=0,84 p2-3=1 p-1-3=0,84
Курение	7%	4	3%	2	7%	4	p 1-2=0,88 p2-3=0,88 p-1-3=1

Сравнения между группами проведены по критерию «Хи-квадрат».

Пациентки, принимающие СМГТ, статистически достоверно отличались от пациенток 3 группы по уровню образования и занятости на рабочем месте. В 1 и 2 группе работающие пациентки составили 68% (n= 41) и 77% (n= 46), по сравнению с 60% (n= 36) пациенток третьей группы ($p<0,05$). Высшее образование отметили 50% (n= 30) пациенток в 1 группе и 52% (n= 31) во второй, по сравнению с 40% (n= 24) пациенток третьей группы. Статистически значимых различий в частоте курящих женщин между обследованными группами не выявлено. Все пациентки были сексуально активными, находились в гражданском или зарегистрированном браке.

Структура перенесенной гинекологической патологии у женщин постменопаузального периода с лейомиомой матки представлена на гистограмме (Рисунок 4).

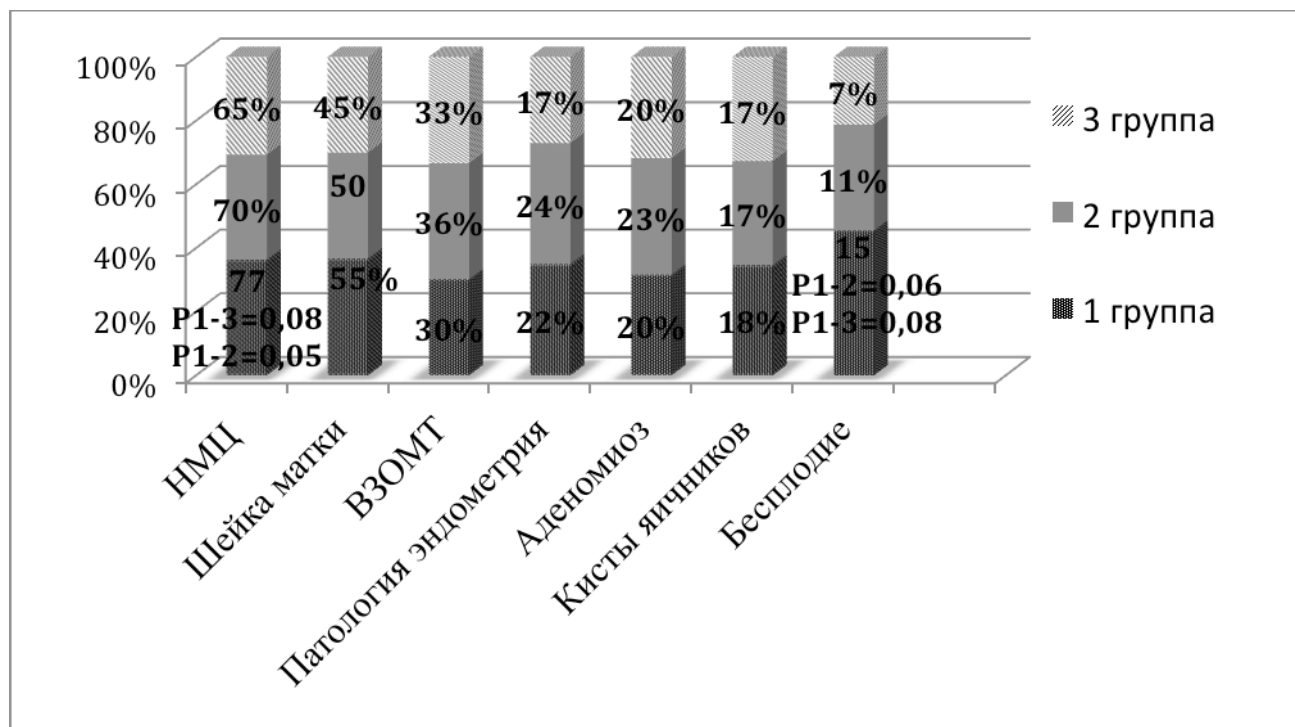


Рисунок 4 – Частота перенесенной гинекологической патологии у пациенток в постменопаузе с лейомиомой матки (%).

При анализе перенесенной гинекологической патологии, у всех респонденток наблюдалась высокая частота нарушений менструального цикла - 77%(n=46), 70%(n=43) и 65% (n=39) соответственно группам. Преобладающий тип нарушений – обильные и частые менструации при регулярном цикле (N92.0 по МКБ 10) - 37%(n=22), 31%(n=19) и 32% (n=19), соответственно группам. Выявленную особенность можно объяснить наличием у всех пациенток лейомиомы тела матки, для которой характерен данный вариант нарушения менструального цикла. В первой группе данная патология встречалась достоверно чаще (p1-2=0,08, p2-3=1, p1-3=0,08). Частота бесплодия так же наблюдалась достоверно чаще у пациенток 1 группы - 15%(n=9), 11%(n=6) и 7% (n=4). По остальным, изучаемым гинекологическим нозологиям, проведенный анализ статистически достоверных отличий не выявил.

При оценке соматического статуса анализировали частоту экстрагенитальной патологии у пациенток в исследуемых группах. Данные по структуре соматической патологии представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Характер экстрагенитальной патологии у пациенток постменопаузального периода с лейомиомой матки.

Группа Нозология	1 группа (n=60)		2 группа (n=60)		3 группа (n=60)		Достоверность
	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	
Заболевания ССС	40%	24	30%	18	28%	17	p1-2=0,02 p2-3=0,42 p-1-3=0,02
Заболевания ЖКТ	63%	38	65%	39	57%	34	p 1-2=0,38 p2-3=0,21 p-1-3=0,41
Заболевания ДС	16%	10	17%	10	13%	8	p 1-2=0,83 p2-3=0,78 p-1-3=0,79
Заболевания МВП	20%	12	22%	13	20%	12	p 1-2=0,87 p2-3=0,85 p-1-3=1
Заболевания ОДА	31%	19	30%	18	38%	23	p 1-2=0,88 p2-3=0,02 p-1-3=0, 46
Эндокринная патология	28%	17	25%	15	32%	19	p 1-2=0,45 p2-3=0,03 p1-3=0,64
Заболевания ЦНС	13%	8	8%	5	7%	4	p1-2=0,03 p2-3=0,56 p1-3=0,02

Сравнения между группами проведены по критерию «Хи-квадрат».

Заболевания желудочно-кишечного тракта явились наиболее распространенной патологией во всех клинических группах. На втором месте в структуре соматической патологии преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы, примерно у каждой третьей пациентки в анамнезе регистрировалась эндокринная патология и патология опорно-двигательного аппарата. Реже патология мочевыделительной, дыхательной и центральной нервной систем. Следует отметить, что пациентки были распределены на группы случайным

образом. Заболевания сердечно-сосудистой системы достоверно чаще зарегистрированы у пациенток 1 группы, которым назначен низкодозированный препарат МГТ. Поскольку менопаузальная гормональная терапия имеет показания, противопоказания и риски, связанные с кардиоваскулярными аспектами, мы изучили структуру сердечно – сосудистой патологии в исследуемых группах (Таблица 5).

Таблица 5 - Структура заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациенток в постменопаузе с лейомиомой матки

Группа Нозология	1 группа (n=24)		2 группа (n=18)		3 группа (n=17)		Достоверность
	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	
Гипертоническая болезнь 1-2 стадии	55%	13	61%	11	53%	9	p1-2=0,43 p2-3=0,17 p-1-3=0,72
Экстрасистолическая аритмия (невысокой градации по Lown)	21%	5	22%	4	23%	4	p 1-2=0,87 p2-3=0,93 p-1-3=0,78
Пороки сердца (гемодинамически незначимые)	12%	3	11%	2	12%	2	p 1-2=0,87 p2-3=0,88 p-1-3=0,79
Нестенозирующий атеросклероз сосудов головного мозга	12%	3	5%	1	12%	2	p 1-2=0,47 p2-3=0,47 p-1-3=1

Сравнения между группами проведены по критерию «Хи-квадрат».

Согласно данным таблицы, обнаруженная сердечно-сосудистая патология не являлась противопоказанием для МГТ. Учитывая, доказанное положительное влияние дроспиренона на сердечно-сосудистую систему [104, 117], пациентки продолжали участие в исследовании, наряду с терапией назначенной кардиологом или терапевтом.

Таким образом, суммируя представленные данные, можно констатировать, что пациентки сравниваемых групп, были сопоставимы по основным возрастным характеристикам, данным акушерско-гинекологического анамнеза, методах ранее используемой контрацепции. У женщин в постменопаузе с лейомиомой матки наиболее часто в анамнезе отмечено нарушение полового цикла по типу метроррагии, что объяснимо наличием опухоли матки.

Пациентки, принимавшие МГТ, статистически достоверно отличались от пациенток 3 группы по уровню образования и занятостью на рабочем месте. Эту неоднородность можно объяснить высокой социальной значимостью и большей информированностью о преимуществах МГТ данной категории пациенток.

Исследуемые группы были сопоставимы по наличию экстрагенитальной патологии. Достоверные отличия выявлены только по частоте сердечно-сосудистых заболеваний, которые не явились причиной отказа от МГТ.

Материалы данной главы отражены в следующих публикациях:

1) Коваль М.В. Роль женщины – зеркало социального и нравственного состояния современного Российского общества / М.В. Коваль // Материалы региональной научно-практической конференции «Философия медицины – самосознание терапии. Методологические проблемы теории и клинической практики медицины». - Екатеринбург, 2016. - С.107-115.

ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРСониФИЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА ЭСТРАДИОЛА И ПРОГЕСТЕРОНА В ПОСТМЕНОПАУЗЕ У ЖЕНЩИН С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ

4.1 Динамика изменений размеров и кровотока лейомиомы матки у женщин в постменопаузе при применении системной менопаузальной гормональной терапии 17β эстрадиол/дроспирен с низкой и ультранизкой дозировкой

Изменения узлов лейомиомы матки оценивалось методом ультразвукового исследования органов малого таза трансвагинальным датчиком. Согласно критериям включения в исследование, чтобы не противоречить этической безопасности, применения гормональной терапии у пациенток с опухолями матки, размер узлов был определен до 3 см, количеством до 3 штук. Виды лейомиомы матки, по количеству узлов, представлены на рисунке 5.

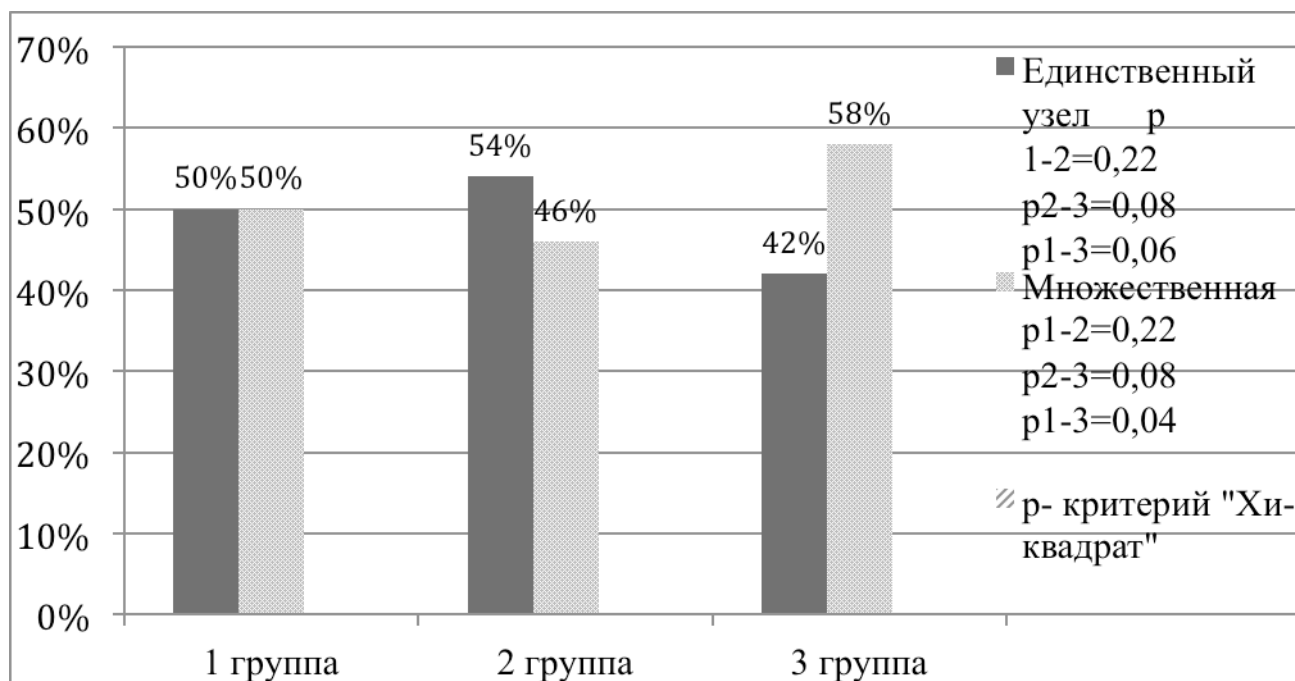


Рисунок 5 – Количество узлов лейомиомы матки у женщин в постменопаузе.

Согласно полученным данным у пациенток 3 группы статистически достоверно чаще встречалась множественная лейомиома матки. В тех случаях, когда имело место множественная лейомиома матки, указывали параметры наибольшего узла. Клиническое значение имеет не только количество и размер лейомиомы, но расположение узла, что определяет тактику ведения пациентки. В нашем исследовании встречались преимущественно интерстициальные узлы лейомиомы 2-6 типа по классификации Международной федерации акушерства и гинекологии (The International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) (Приложение 4). Данные представлены на рисунке 6.

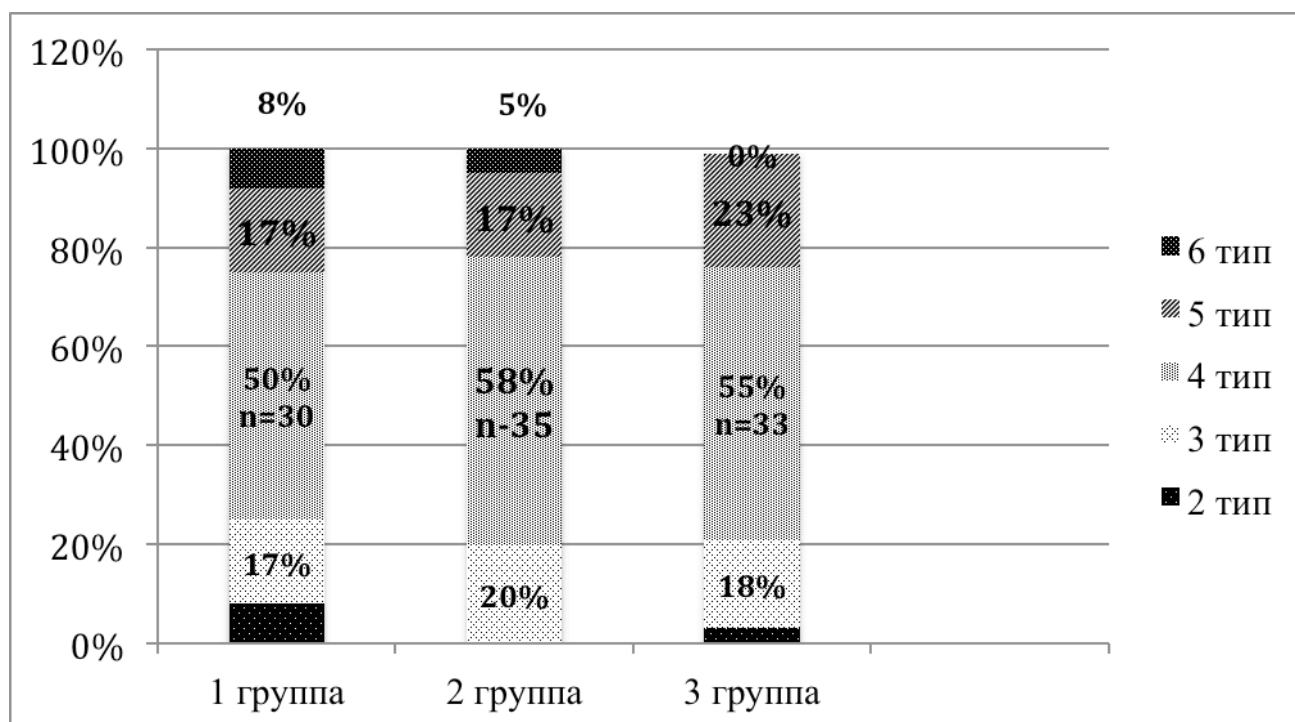


Рисунок 6 – Типы узлов лейомиомы матки у обследуемых пациенток по классификации FIGO

Представленные данные демонстрируют отсутствие значимых различий между группами по расположению узлов лейомиомы матки. У подавляющего большинства обследованных женщин зарегистрированы исключительно интерстициальные узлы (4 типа). У 17% (n=10) в 1 и 2 группе и 23% (n= 14) в 3 группе узлы контактирующие с эндометрием. Субсерозная-интрамуральная миома, выступающая в полость брюшины менее 50% определялась у 17% (n=10), 20% (n= 12), 18% (n= 11) пациенток, соответственно группам . Только у 8%(n= 5) и 5% (n=3)

пациенток 1 и 2 групп был субмукозный узел, выступающий в полость матки менее 50%. В редких случаях могут беспокоить кровянистые выделения, обусловленные атрофическими процессами в миометрии сопровождающимися изменением расположения узла и появлением субмукозного компонента [86]. Для всех обследуемых женщин в нашем исследовании характерен небольшой объем яичников - 3,5 (1,5÷5,5) см³. Фолликулярный аппарат отсутствовал (у 76%) или был представлен единичными фолликулами 5-7 мм.

Для вычисления объема тела матки и узла лейомиомы использовали формулу G.B.Healy (1989): $V(\text{CM}^3) = \pi/6 \times A \times B \times C$, где А, В и С - продольный, поперечный и переднезадний размеры узла (приведено по R.W.Shaw, 1998). Обращали внимание на структуру и толщину срединного маточного «эха» (М-эхо). Полость матки у обследуемых женщин в постменопаузе представляет из себя М-эхо в виде тонкой гиперэхогенной линии 1 до 4 мм. Данные основных эхографических показателей матки представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Изменения матки и лейомиомы (по УЗИ) у женщин в постменопаузе на фоне различных доз МГТ.

Группы Показатель	1 группа (n=60)	2 группа (n=60)	3 группа (n=60)	Достоверность
Исходные данные				
V матки (см ³)	54,5 (41÷69)	55 (30÷66)	48 (40÷63)	p1-2=0,86 p1-3=0,47 p2-3=0,75
V узла (см ³)	4,5(2÷6,9)	4,5(2÷8)	3,8(1,5÷6,5)	p1-2=1 p1-3=0,45 p2-3=0,45
М-Эхо (мм)	2 (1,2÷3)	2 (1,3÷3)	2 (1,2÷4)	p1-2, p1-3, p2-3=0,95
Через 3 месяца				
V матки (см ³)	54,5 (41÷70)	54 (32÷66)	48 (40÷63)	p1-2=0,86 p1-3=0,47 p2-3=0,65
V узла (см ³)	4,5 (2÷7,8)	4 (2÷8)	3,3 (1,4÷6)	p1-2=0,45 p1-3=0,56 p2-3=0,35
М-Эхо (мм)	2 (1÷2,8)	2 (1,5÷4)	2 (1,2÷2,5)	p1-2, p1-3, p2-3=0,95

Продолжение таблицы 6

Через 9 месяцев				
V матки (см3)	54,5 (41÷70)	53 (30÷66)	47 (40÷62)	p1-2=0,56 p1-3=0,17 p2-3=0,65
V узла (см3)	4,4 (2÷8,3)	4 (2÷8)	3,4 (1,4÷6,7)	p1-2=0,45 p1-3=0,56 p2-3=0,35
М-Эхо (мм)	2 (1,5÷4)	2 (1,2÷2,4)	2 (1,2÷2,5)	p1-2, p1-3, p2-3>0,05
Р* между 0-3 мес Р* между 0-9 мес р* между 3-9 мес	>0,05	>0,05	>0,05	

Данные представлены в виде медианы и границ межквартильного интервала.

Сравнения между группами проведены по критерию U-тест Манна-Уитни (p).

Сравнения внутри группы по критерию Вилкоксона.(Р*)

Согласно данным таблицы объем миомы матки исходно в группах не имел статистических различий и составлял 4,5 (2÷6,9), 4,5(2÷8), 3,8 (1,5÷6,5) см3, соответственно группам. Объем матки исходно составил 54,5(41÷69), 55(30÷66), 48(40÷63) соответственно группам. Переводя данные измерения на «практический язык» объективного осмотра, определялось незначительное увеличение матки, соответственно 5 неделям беременности. Статистически значимых изменений объема матки, узла лейомиомы между исходными данными и через 3 месяца наблюдения, и с 3-9 месяцев, а также между исходными данными и через 9 месяцев гормонотерапии в нашем исследовании не регистрировалось. Также, не было значимых эхографических изменений матки между группами с разной дозировкой МГТ и отказавшимися от приема МГТ. По данным нашего исследования прием МГТ в различных дозах не влияет на изменение объема миомы матки у женщин в постменопаузе, относительно группы контроля. Относительный риск роста объема узла на фоне МГТ составляет 1. (Таблица 7)

Таблица 7 - Влияние МГТ в различных дозировках на объем миомы матки у женщин в постменопаузе (ОР, ДИ 95%,p)

группа Месяцы	1 группа	2 группа
3 мес.	1 (0,9-1,0) 0,2	1(0,9-1,2) 0,05
9мес.	1 (1,0- 1,2) 0,02	1,1 (0,9 – 1,2) 0,02

Для изучения состояния гемодинамики матки, измеряли показатели в правой и левой маточных артериях. Полученные данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Изменения параметров УЗДГ а.uterina у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки на фоне различных дозировок МГТ

Группы Показатель	1 группа (n=60)	2 группа (n=60)	3 группа (n=60)	Достовернос ть
Исходные данные				
V max см/с Right Left	25 (21÷27) 26 (22÷30)	26 (21÷31) 25 (20÷27)	27 (20÷32) 27 (23÷232)	p1-2=0,86 p1-3=0,47 p2-3=0,75
IR Right Left	0,77 (0,72÷0,79) 0,77 (0,72÷0,79)	0,77 (0,76÷0,8) 0,77 (0,72÷0,79)	0,75 (0,69÷0,76) 0,77 (0,72÷0,79)	p1-2=1 p1-3=0,45 p2-3=0,45
Через 3 месяца				
V max см/с Right	25 (20÷28)	27 (21÷32)	26 (22÷32)	p1-2=0,66 p1-3=0,77 p2-3=0,65
Left	26 (20÷30)	26 (20÷30)	26 (20÷30)	P1-2,p2-3, p1-3=1

Продолжение таблицы 8

IR	Right	0,77 (0,72÷0,79)	0,76 (0,67÷0,77)	0,77 (0,7÷0,8)	p1-2=0,85 p1-3=1 p2-3=0,95
	Left	0,77 (0,72÷0,79)	0,77 (0,72÷0,79)	0,77 (0,72÷0,79)	P1-2,p2-3, p1-3=1
Через 9 месяцев					
V max см/с	Right	27 (22÷32)	26 (20÷30)	27 (20÷32)	p1-2=0,86 p1-3=1 p2-3=0,85
	Left	26 (20÷30)	26 (20÷30)	26 (20÷30)	P1-2,p2-3, p1-3=1
IR	Right	0,77 (0,72÷0,79)	0,76 (0,67÷0,77)	0,77 (0,69÷0,79)	p1-2=0,85 p1-3=1 p2-3=0,85
	Left	0,77 (0,72÷0,79)	0,77 (0,72÷0,79)	0,77 (0,72÷0,79)	P1-2,p2-3, p1-3=1
P* между 0-3 мес		>0,05	>0,05	>0,05	
P* между 0-9 мес					
p* между 3-9 мес					

Данные представлены в виде медианы и границ межквартильного интервала. Сравнения между группами проведены по критерию U-тест Манна-Уитни (p). Сравнения внутри группы по критерию Вилкоксона.(P*)

Согласно данным таблицы максимальная систолическая скорость кровотока в правой и левой маточных артериях у обследуемых женщин в постменопаузе с миомой матки составляла 25-27 см/с и характеризовалась как среднескоростная потоковая скорость. Индекс резистентности в изучаемых артериях 0,76-0,77, также оценивался -средним. Статистически значимых изменений параметров УЗДГ в маточных артериях между исходными данными и через 3 месяца наблюдения, и с 3-9 месяцев, а также между исходными данными и через 9 месяцев гормонотерапии в нашем исследовании не регистрировалось. Также, не было значимых

доплерографических изменений между группами с разной дозировкой МГТ и отказавшимися от приема МГТ. По данным нашего исследования прием МГТ в различных дозах не влияет на изменение кровотока в маточных артериях у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки.

Наиболее важное значение имеет изучение кровотока в самом узле лейомиомы. Нами это было проведено, используя режимы цветового доплеровского картирования (ЦДК), а также доплерометрией кривых скоростей с подсчетом максимальной систолической (пиковой) скорости кровотока и индекса резистентности в интранодулярных сосудах. Данные о васкуляризации узла лейомиомы представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Типы кровотока в узле лейомиомы у женщин в постменопаузе (ЦДК)

Группы Показатель	1 группа (n=60)		2 группа (n=60)		3 группа (n=60)		Достоверность
	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	
Исходные данные							
Аваскулярные	40%	24	38%	23	39%	23	p1-2=0,56 p1-3=0,87 p2-3=0,95
Периферический тип	60%	36	60,4%	36	57,8%	34	p1-2=1 p1-3=0,92 p2-3=0,85
Центральный тип	0	0	1,6%	1	3,2%	2	p1-2=0,97 p1-3=0,67 p2-3=0,97
Через 3 месяца							
Аваскулярные	40%	24	38%	23	39%	23	p1-2=0,56 p1-3=0,87 p2-3=0,95
Периферический тип	60%	36	60,4%	36	57,8%	34	p1-2=1 p1-3=0,92 p2-3=0,85
Центральный тип	0	0	1,6%	1	3,2%	2	p1-2=0,97 p1-3=0,67 p2-3=0,97
Через 9 месяца							
Аваскулярные	38%	23	38%	23	39%	23	p1-3=0,1, p2-3=0,1, p1-2=0,1

Продолжение таблицы 9

Периферический	56%	33	60,4%	36	57,8%	35	p1-3=0,1 p2-3=0,87 p1-2=0,98
Центральный	6%	4	1,6%	1	3,2%	2	p1-2= 0,89 p1-3=0,1 p2-3=0,95
Р*(достоверность внутри группы) тест Вилкоксона	0,08		>0,05		>0,05		

Сравнения между группами проведены по критерию Хи-квадрат (p). Сравнения внутри группы по критерию Вилкоксона.(P*)

Среди всех обследованных женщин в нашем исследовании в 40%(24), 38%(23) и 39% (23) случаев, соответственно группам выявлены аваскулярные миоматозные узлы. У остальных пациенток регистрировался единичный внутриопухолевый периферический кровоток. Через 9 месяцев наблюдения в 1 группе у 6 % пациенток выявлен центральный кровоток в узле миомы. Таким образом, по данным ЦДК в нашем исследовании, на фоне МГТ в низкой дозе усиливается интенсивность кровоснабжения узла лейомиомы, в отличие от ультранизкодозированного аналога (Приложение 3). Относительный риск усиления кровотока (по данным ЦДК) в первой группе составляет 1,4 (1,0 - 1,6) $p=0,003$, относительно группы контроля. Во второй группе МГТ не влияет на интенсивность васкуляризации узла миомы матки (Таблица 10).

Таблица 10 - Влияние МГТ в различных дозировках на интенсивность васкуляризации миоматозного узла (ЦДК)

группа	1 группа	2 группа
ОР	1,4 (1,0 - 1,6) 0,003	0,96 (0,92 – 1,2) 1,0

Режим ЦДК требует определенных условий расположения узла, опыта специалиста, технических характеристик аппарата, поэтому для объективной оценки

мы использовали количественные параметры интранодулярной гемодинамики: максимальную систолическую (пиковую) скорость кровотока индекс резистентности в интранодулярных сосудах. При расчете средних доплерометрических показателей принята следующая градация [16]. Для простой миомы - V_{\max} см/с - низкая до 15 см/с, IR средний 0,45-0,69, для пролиферирующей миомы - V_{\max} см/с средняя до 15 -40 см/с, IR средний 0,45-0,69 и низкий $\leq 0,44$, для саркомы матки характерны высокие скорости кровотока > 40 см/с и низкий IR. Изменения параметров УЗДГ в узле лейомиомы матки у женщин в постменопаузе на фоне различных доз МГТ представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Изменения параметров УЗДГ в узле лейомиомы матки у женщин в постменопаузе на фоне различных доз МГТ

Показатель Группа	Исходные данные	Через месяца 3	Через месяцев 9	Достоверность
1 группа (n=60)				
V_{\max} см/с	10 (8÷13)	10 (7÷13)	11 (8÷11)	p 0-3= 1 p3-9 = 0,45 p 0-9= 0,45
IR	0,65 (0,72÷0,79)	0,58 (0,76÷0,8)	0,5 (0,69÷0,76)	p 0-3= 0,07 p3-9 = 0,07 p 0-9= 0,02
2 группа (n=60)				
V_{\max} см/с	9 (7÷13)	10 (7÷15)	10 (8÷16)	p 0-3, p3-9, p 0-9= 1
IR	0,59 (0,72÷0,79)	0,60 (0,67÷0,77)	0,58 (0,7÷0,8)	p 0-3= 0,83 p3-9 = 0,78 p 0-9= 0,85
3 группа (n=60)				
V_{\max} см/с	11 (9÷16)	10 (7÷13)	9 (7÷13)	p 0-3= 0,86 p3-9 = 0,86 p 0-9=0,56

Продолжение таблицы 11

IR	0,60 (0,72÷0,79)	0,6 (0,67÷0,77)	0,6 (0,69÷0,79)	p 0-3,p3-9, p 0-9=1
----	---------------------	--------------------	--------------------	------------------------

Данные представлены в виде медианы и границ межквартильного интервала. Сравнения внутри группы по критерию Вилкоксона.(P*)

Согласно данным таблицы, максимальная систолическая скорость кровотока в интранодулярных артериях у обследуемых женщин в постменопаузе с миомой матки составляла 9-11 см/с и характеризовалась как низкая потоковая скорость, что является нормой для сосудов данного калибра. Статистически значимых изменений скорости кровотока в сосудах узла между исходными данными и через 3 месяца наблюдения, и с 3-9 месяцев, а также между исходными данными и через 9 месяцев гормонотерапии в нашем исследовании не регистрировалось. Индекс резистентности в интранодулярных артериях исходно составил 0,65 (0,72÷0,79); 0,59 (0,72÷0,79; 0,6 (0,72÷0,79) соответственно группам обследуемых пациенток. Такая резистентность артериального кровотока в узле оценивалась как средняя, что характерно для простой миомы матки.

Через 3 месяца наблюдения достоверных статистических изменений не произошло. У пациенток 1 группы, принимающих низкодозированный препарат, отмечено снижение индекса резистентности в интранодулярных артериях. Через 9 месяцев наблюдения зарегистрирована достоверная разница в снижении индекса резистентности в артериях узла у пациенток 1 группы (Рисунок 7).

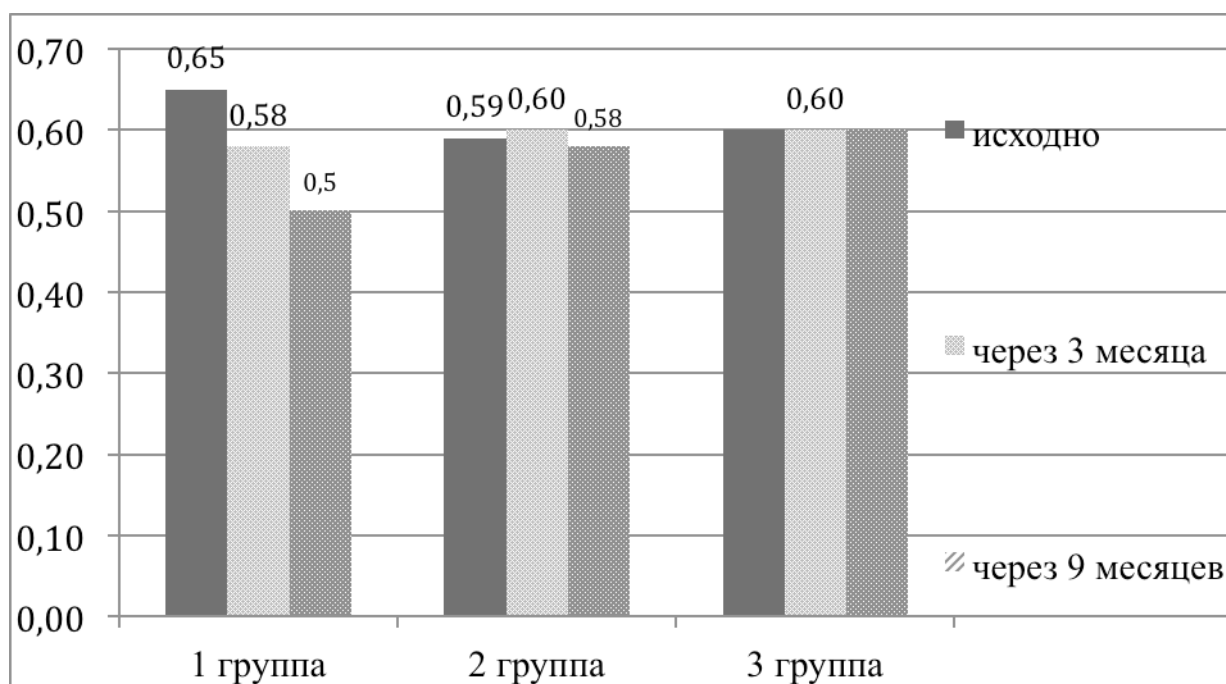


Рисунок 7 – Динамика индекса резистентности в интранодулярных артериях лейомиомы матки на фоне различных дозировок МГТ

Нами зарегистрировано прогрессивное снижение резистентности артериального кровотока в интранодулярных артериях на фоне приема низкодозированной МГТ. Хотя значения не достигли низких градаций, характерных для саркомы матки, тем не менее риск изменения морфотипа миомы с простой на пролиферирующую очевиден.

Таким образом, на фоне системной менопаузальной гормональной терапии низко и ультранизкодозированными препаратами, мы не наблюдали изменений размеров узлов лейомиомы 2-6 типов по FIGO и показателей гемодинамики в маточной артерии. У большинства пациенток в постменопаузе с миомой матки небольших размеров и климактерическим синдромом выявлен интранодулярный кровоток. При применении низких доз МГТ зарегистрировано усиление васкуляризации по данным цветового доплеровского картирования ($OP=1,4$) и индекса резистентности артерий узла ($p=0,02$). Данные изменения гемодинамики можно рассматривать как предикторы к росту узла лейомиомы матки.

4.2 Динамика клинико-лабораторных проявлений дефицита эстрадиола и прогестерона у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки при применении системной менопаузальной гормональной терапии 17 β эстрадиол/дроспирен с низкой и ультранизкой дозировкой

Все пациентки, обследованные нами, испытывали климактерический синдром. Большинство предъявляли жалобы на приливы жара, ночную потливость, плохое самочувствие в связи с наступлением менопаузы. Данная симптоматика послужила поводом обращения за медицинской помощью. Для оценки степени выраженности климактерического синдрома мы использовали шкалу Грина. Динамика показателей среднего итогового балла по шкале Грина представлена в таблице 12.

Таблица 12 - Динамика показателей среднего итогового балла по шкале Грина у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки на фоне различных дозировок МГТ

Группа Месяцы	1 группа (n=60)	2 группа (n=60)	3 группа (n=60)	p
0	15,5 (13÷20)	15(12,2÷20)	16(13,2÷19,7)	p1-3=0,85 p2-3=0,88 p1-2=0,95
3	4 (2÷6)	6 (4÷6)	16 (14÷20)	p1-3=0,001 p2-3=0,001 p1-2=0,76
9	3 (0÷5)	2,5 (2÷4)	15 (10÷17)	p1-3=0,001 p2-3=0,001 p1-2=0,62
P*между 0-3 мес	0,001	0,001	1	
P*между 0-9 мес	0,001	0,001	0,95	
p*между 3-9 мес	0,86	0,36	0,95	

Данные представлены в виде медианы и границ межквартильного интервала. Сравнения между группами проведены по критерию U-тест Манна-Уитни (p). Сравнения внутри группы по критерию Вилкоксона.(P*)

Показатели среднего итогового балла по шкале Грина у женщин с миомой матки в постменопаузе составил 15 баллов в 1 и 2 группах и 16 баллов в 3 группе, что соответствовало проявлениям климактерического синдрома средней степени

тяжести. Через 3 месяцев средний итоговый балл достоверно уменьшился в группах на фоне МГТ и составил в 1 группе 4 балла, во второй 6 баллов. Через 9 месяцев наблюдения средний итоговый балл составил 3 в 1 группе и 2,5 во второй. В третьей группе существенной динамики среднего балла по шкале Грина не было. Полученные данные свидетельствуют о том, что под влиянием МГТ динамика изменений менопаузального симптомокомплекса достоверно отличается от аналогичных показателей в группе контроля. Достоверных различий между группами с различными дозировками МГТ не обнаружили.

Таблица 13 - Влияние МГТ в различных дозировках на показатели среднего итогового балла по шкале Грина у женщин в постменопаузе с миомой матки (ОР, ДИ 95%,p)

Группа Месяцы	1 группа	2 группа
3 месяца	0,25(0,13-0,47) p=0,001	0,21 (0,05-0,23) p=0,001
9 месяцев	0,25(0,13-0,47) p=0,001	0,25(0,132-0,47) p=0,001

У пациенток 1 группы через 3 месяцев наблюдения относительный риск климактерических проявлений снижается в 0,25 раза, у второй 0,21 по сравнению с 3 группой. Через 9 месяцев вероятность составляет 0,25 в обеих группах.

Современные клинические рекомендации не обязывают использовать гормональное тестирование для подтверждения диагноза менопаузы у женщин старше 45 лет [54]. Для подтверждения причины аменореи, исключения тиреоидной патологии и изучения, возможного, влияния концентрации сывороточных гормонов на рост лейомиомы матки у всех пациенток определяли гормональный профиль. При обследовании перед началом гормонотерапии уровни ФСГ, ЛГ были значительно повышены, а уровни эстрадиола и прогестерона существенно снижены у всех пациенток с лейомиомой матки, что соответствовало уровням показателей этих гормонов у женщин в постменопаузе с климактерическим синдромом [5,17]. Под влиянием терапии 17 β эстрадиол/дроспиренон через 3 месяца отмечалось достоверное снижение гонадотропных гормонов ($p<0,05$), не достигших, однако,

значений, характерных для женщин репродуктивного возраста. На фоне терапии 17β эстрадиол/дроспиренон через 3 месяца у пациенток 1 и 2 групп наблюдалось значимое повышение концентрации эстрадиола и прогестерона ($p < 0,05$) в крови, однако, значения не превышали нормативные показатели для женщин в постменопаузе. Очевидно, что изменение уровня гормонов в сыворотки крови более выражено у пациенток 1 группы, принимавших препарат в низкой дозе эстрогена и гестагена. В дальнейшие 6 месяцев наблюдения установившиеся уровни гонадотропных гормонов, эстрадиола и прогестерона достоверно не изменялись. В контрольной группе достоверных изменений показателей изучаемых гормонов в течении 9 месяцев наблюдения не отмечено. Как видно из представленной таблицы 14, до начала терапии 17β эстрадиол/дроспиренон не выявлено достоверных различий по средним показателям содержания ТТГ, пролактина, общего тестостерона и ГСПГ в сыворотки крови. В течении 9 месяцев наблюдения уровни этих гормонов находились в пределах нормативных показателей, достоверных динамических изменений не было. (Таблица 14)

Таблица 14 - Динамика показателей гормонального гомеостаза у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки на фоне приема препарата 17β эстрадиол/дроспиренон в различных дозах

Группы Показатель, норма в постменопаузе, референсные значения	1 группа (n=60)	2 группа (n=60)	3 группа (n=60)	Достоверно сть
Исходные данные				
ФСГ, мМЕ/мл (25,8-134,8)	70(41÷100)	71(54÷96)	67(39÷87)	p1-2=1 p1-3=0,77 p2-3=0,77
ЛГ, мМЕ/мл (7,7-59)	50(30÷68)	50(39÷58)	53(29÷67)	p1-2=0,86 p1-3=1 p2-3=0,85
ПРЛ, мкМЕ/мл (102 – 496)	220(199÷248)	243(188÷274)	228(200÷278)	p1-2=0,66 p1-3=0,87 p2-3=0,65

Продолжение таблицы 14

Эстрадиол, пг/мл (0-54,7)	10(4÷12)	12(5÷16)	10(4÷14)	p1-2=0,66 p1-3=0,77 p2-3=0,65
Прогестерон, нмоль/л (<0,4)	0,07(0,03÷0,1)	0,07(0,03÷0,1)	0,07(0,03÷0,1)	p1-2=1 p1-3=1 p2-3=1
Тестостерон (общ), нмоль/л (0,1-1,4)	1,1(0,8÷1,5)	0,9(0,5÷1,4)	1,0(0,6÷2,0)	p1-2=0,76 p1-3=0,87 p2-3=0,65
ТТГ, мкМЕ/мл (0,35-4,0)	2,2(1,2÷3,8)	2,3(1,9÷2,5)	2,3(1,6÷3,0)	p1-2=0,98 p1-3=0,98 p2-3=1
ГСПС, нМоль/л (27,1-128)	45 (33÷61)	48 (38÷56)	46 (40÷58)	p1-2=0,76 p1-3=0,87 p2-3=0,65
Через 3 месяца				
ФСГ, мМЕ/мл (25,8-134,8)	46 (41÷100)*	54(54÷96)*	66(39÷87)	p1-2=0,39 p1-3=0,001 p2-3=0,001
ЛГ, мМЕ/мл (7,7-59)	33(25÷38)*	30(29÷38)*	50(29÷67)	p1-2=0,86 p1-3=0,01 p2-3=0,01
ПРЛ, мкМЕ/мл (102 – 496)	200(199÷248)	224(188÷274)	208(200÷278)	p1-2=0,66 p1-3=0,87 p2-3=0,65
Эстрадиол, пг/мл (0-54,7)	25(18÷36)*	20 (15÷30)*	10(5÷14)	p1-2=0,46 p1-3=0,01 p2-3=0,01
Прогестерон, нмоль/л (< 0,4)	0,17(0,09÷1,1*	0,1(0,06÷0,4)*	0,08(0,06÷0,1)	p1-2=0,65 p1-3=0,01 p2-3=0,01
Тестостерон (общ), нмоль/л (0,1-1,4)	1,1(0,8÷1,5)	1,0(0,5÷1,4)	1,0(0,6÷2,0)	p1-2=1 p1-3=1 p2-3=1
ТТГ, мкМЕ/мл (0,35-4,0)	2,5(1,5÷3,0)	2,5(2,0÷2,7)	2,4(1,4÷3,0)	p1-2=1 p1-3=1 p2-3=0,98
ГСПС, нМоль/л (27,1-128)	50 (33÷61)	53(38÷56)	44 (40÷58)	p1-2=0,76 p1-3=0,37 p2-3=0,65
Через 9 месяцев				
ФСГ, мМЕ/мл (25,8-134,8)	45 (41÷100)	55 (54÷96)	68(39÷87)	p1-2=0,45 p1-3=0,01 p2-3=0,01
ЛГ, мМЕ/мл (7,7-59)	30(25÷65)	30(26÷48)	53(45÷68)	p1-2=1 p1-3=0,01 p2-3=0,01
ПРЛ, мкМЕ/мл (102 – 496)	225(199÷250)	313(200÷345)	218(200÷248)	p1-2=0,36 p1-3=0,27 p2-3=0,45

Продолжение таблицы 14

Эстрадиол, пг/мл (0-54,7)	26(12÷30)	20(14÷24)	9(5÷14)	p1-2=0,66 p1-3=0,01 p2-3=0,01
Прогестерон, нмоль/л (< 0,4)	0,2(0,07÷0,4)	0,1(0,05÷0,3)	0,07(0,06÷0,1)	p1-2=0,54 p1-3=0,01 p2-3=0,01
Тестостерон (общ), нмоль/л (0,1-1,4)	1,0(0,8÷1,5)	0,9(0,5÷1,4)	1,0(0,6÷2,0)	p1-2=0,76 p1-3=0,87 p2-3=0,65
ТТГ, мкМЕ/мл (0,35-4,0)	2,5(1,5÷3,0)	2,5(2,0÷2,7)	2,4(1,4÷3,0)	p1-2=1 p1-3=0,98 p2-3=0,98
ГСПС, нМоль/л (27,1-128)	50 (38÷61)	48 (36÷56)	42 (30÷55)	p1-2=0,76 p1-3=0,27 p2-3=0,55
Р*между 0-3 мес	0,001	0,001	0,86	
Р*между 0-9 мес	0,001	0,001	0,91	
р*между 3-9 мес	0,86	0,86	0,86	

Данные представлены медианой с межквартильным интервалом. Сравнения между группами проведены по критерию U-тест Манна-Уитни. Сравнения внутри группы по критерию Вилкоксона (Р*).

Всем пациенткам перед назначением гормональной терапии провели рентгеномаммографическое исследование. Данные маммографии свидетельствовали об отсутствии противопоказаний для МГТ (Рисунок 8)

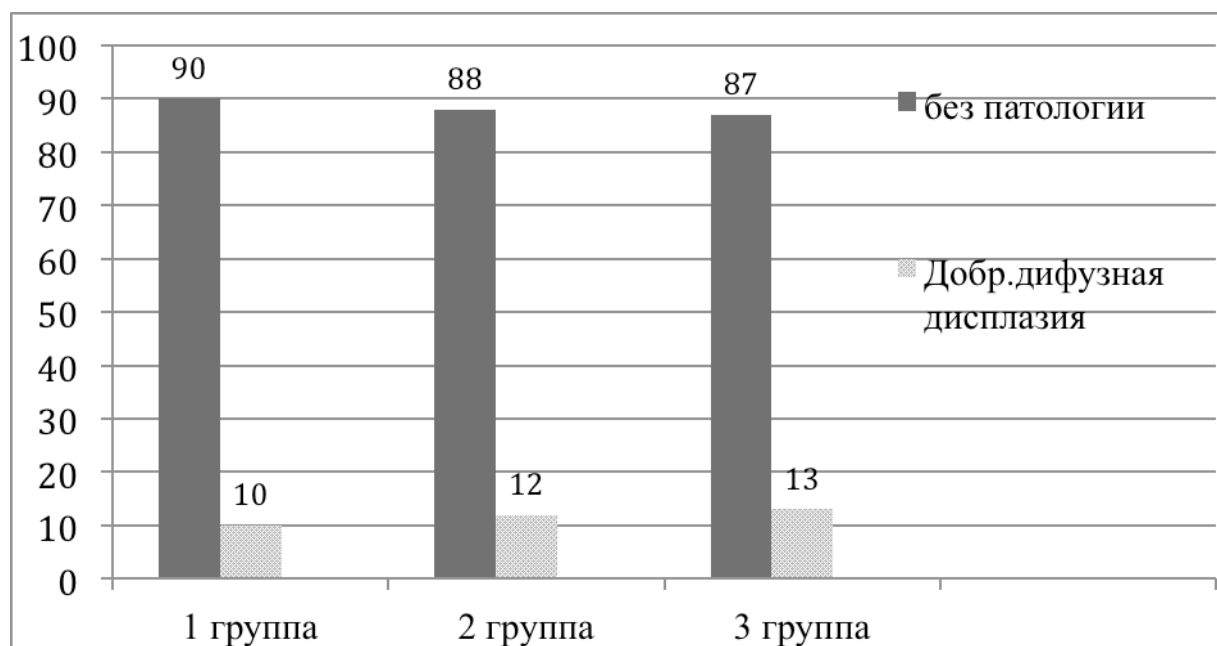


Рисунок 8 –Данные маммографии у женщин в постменопаузе с миомой матки, (%)

Учитывая значимое влияние МГТ на ткань молочной железы, мы провели УЗИ-исследование молочных желез у обследуемых пациенток. Для дальнейшего динамического контроля использовали ультразвуковой метод исследования, как наиболее безопасный и достаточно информативный. Динамика изменений молочных желез у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки на фоне различных дозировок МГТ отражена в таблице 15.

Таблица 15 - Динамика изменений молочных желез у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки на фоне различных дозировок МГТ

Группы Показатель	1 группа (n=60)		2 группа (n=60)		3 группа (n=60)		Достоверность
	Отн.	Абс.	Отн.	Абс	Отн	Абс	
Исходные данные							
Норма	81%	49	80%	48	78%	47	p1-2=1 p1-3=0,76 p2-3=0,76
Доброкачественная диффузная дисплазия	19%	11	18,3 %	11	20%	12	p1-2=1 p1-3=0,75 p2-3=0,75
Очаговые изменения	0	0	1,7%	1	1,7%	1	p1-2,p1-3, p2-3=0,95
Через 3 месяца							
Норма	70%	42	77%	46	80%	48	p1-3=0,001, p2-3=0,59, p1-2=0,39
Доброкачественная диффузная дисплазия	30%	18	21,3 %	13	19%	11	p1-3=0,001, p2-3=0,46 p1-2=0,001
Очаговые изменения	0	0	1,7%	1	1,7%	1	p1-2, p1-3, p2- 3=0,95
Через 9 месяцев							
Норма	72%	42	77%	46	80%	48	p1-3=0,001, p2-3=0,59, p1-2=0,001

Продолжение таблицы 15

Доброкачественная диффузная дисплазия	28%	16	21,3 %	13	19%	11	p1-3=0,006, p2-3=0,06, p1-2=0,008
Очаговые изменения	0		1,7		1,7		p1-2, p1-3, p2- 3>0,05
P*между 0-3 мес P*между 0-9 мес p*между 3-9 мес	0,001 0,001 0,86		0,83 0,83 1		0,85 0,85 1		-

Сравнения между группами проведены по критерию Хи-квадрат (p). Сравнения внутри группы по критерию Вилкоксона.(P*)

Согласно данным таблицы, при исходном ультразвуковом обследовании молочных желез достоверной разницы между сравниваемыми группами не выявлено. У большинства женщин патологических изменений в молочных железах не обнаружено. Диффузная мастопатия выявлена у 18%, 19,3% и 20% женщин соответственно группам. Через 3 месяца наблюдения в 1 группе количество женщин с мастопатией достоверно повысилось до 30% и сохранилось на этом уровне (28%) в течении последующих 6 месяцев наблюдения. Во 2 и 3 группе достоверных изменений в ультразвуковой характеристике молочных желез на протяжении 9 месяцев не обнаружено. Таким образом, прием МГТ в низкой дозе увеличивает частоту дисгормональной дисплазии молочной железы, в отличие от микродозированного аналога.

Таблица 16 - Влияние МГТ в различных дозировках на изменения в молочных железах у женщин в постменопаузе с миомой матки (ОР, ДИ 95%,p)

Группа	1 группа	2 группа
Месяцы		
3 месяца	1,5 (0,7-2,8) p=0,04	1,0(0,5 -2,1) p=0,9
9 месяцев	1,5 (1,1-2,8) p=0,04	1,1 (0,5-2,3) p=0,8

Относительный риск развития дисгормональной мастопатии в течении 9 месяцев статистически значимо повышается в 1 группе в 1,5раза, во второй в 1,1 относительно контроля (3 группы).

Пациентки обследуемых групп имели средний рост 161(158÷170) и опасались прибавки массы тела на фоне менопаузальной гормональной терапии. Динамика антропометрических показателей у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки на фоне различных дозировок МГТ представлена в таблице 17.

Таблица17 - Динамика антропометрических показателей у женщин постменопаузе на фоне различных дозировок МГТ

Показатели	Исходно	Через 3 месяцев	Через 9 месяцев	Достоверность
1 группа(n=60)				
Масса тела, кг	74(66,2÷83)	74(66÷81)	73,5(66÷80)	Р 0-3 мес=1 Р 0-9 мес=1 р 3-9 мес=0,87
ИМТ, кг/м2	28,2(24÷32)	28(24÷30)	27,8(23÷29)	Р 0-3 мес=0,98 Р 0-9 мес=0,34 р 3-9 мес=0,78
ОТ, см	83,5(78÷91,5)	82,5(76÷90)	81,5(76÷90)	Р 0-3 мес=0,94 Р 0-9 мес=0,34 р 3-9 мес=0,78
ОБ,см	104,5(98÷112)	101,5(98÷110)	101,5(98÷109)	Р 0-3 мес=0,84 Р 0-9 мес=0,84 р 3-9 мес=1
2 группа(n=60)				
Масса тела, кг	76(67,5÷80)	75(67÷80)	75(67÷80)	Р 0-3 мес=0,74 Р 0-9 мес=0,84 р 3-9 мес=1
ИМТ, кг/м2	29,2(25÷33)	28,8(24÷32)	28,8(24÷32)	Р 0-3 мес=0,94 Р 0-9 мес=0,34 р 3-9 мес=1
ОТ, см	88(80÷91,5)	85,5(78÷90)	85(78÷90)	Р 0-3 мес=0,64 Р 0-9 мес=0,74 р 3-9 мес=0,88
ОБ,см	100(98÷110)	100(98÷110)	100(98÷109)	Р 0-3 мес=1 Р 0-9 мес=1 р 3-9 мес=1
3 группа(n=60)				

Продолжение таблицы 17

Масса тела, кг	74(61,2÷83)	74,5(62÷83)	75(62,2÷82)	P 0-3 мес=0,98 P 0-9 мес=0,89 p 3-9 мес=0,98
ИМТ, кг/м ²	27,9(24÷30)	28,1(25÷31)	28,1(25÷31)	P 0-3 мес=0,87 P 0-9 мес=0,89 p 3-9 мес=1
ОТ, см	82,5(78÷93,5)	83(76÷91,5)	83(76÷92)	P 0-3 мес=0,84 P 0-9 мес=0,84 p 3-9 мес=1
ОБ, см	100(97÷110)	100(97÷110)	100(97÷109)	P 0-3 мес=1 P 0-9 мес=1 p 3-9 мес=1

Данные представлены в виде медианы и границ межквартильного интервала. Достоверность внутри группы рассчитана по критерию Вилкоксона. (P*)

По данным представленным в таблице видно, что у большинства женщин принимавших МГТ отмечалась динамика снижения массы тела на 0,5 кг в 1 группе и 1 кг во второй. На фоне потери массы тела уменьшился ИМТ на 0,4 в обеих группах. Окружность талии уменьшилась на 2 см в 1 группе и на 3 см во второй. Окружность бедер уменьшилась на 2 см в первой группе и не изменилась во второй. В 3 группе пациенток отмечено статистически незначимое повышение антропометрических показателей: массы тела на 1 кг за 9 месяцев, увеличение ИМТ на 0,2, окружности талии на 0,5 см. Таким образом прием МГТ в течении 9 месяцев способствует снижению массы тела, ИМТ и степени абдоминального ожирения у женщин в менопаузе. Достоверных различий между группами с различными дозировками МГТ не обнаружили. Относительный риск снижения массы тела на фоне МГТ представлен в таблице 18.

Таблица 18 - Влияние МГТ в различных дозировках на ИМТ у женщин в постменопаузе с миомой матки (ОР, ДИ 95%,p)

группа Месяцы	1 группа	2 группа
3 месяца	0,560(0,44-0,71) p=0,001	0,75(0,63-0,89) p=0,001
9 месяцев	0,87(0,75-1) p=0,001	0,69(0,56-0,85) p=0,001

Учитывая тот факт, что в нашей выборке по структуре соматической патологии второе место занимали заболевания сердечно сосудистой системы, мы детально изучили показатели САД и ДАД у обследуемых пациенток. Динамика показателей артериального давления представлена в таблице 19.

Таблица 19 - Динамика САД и ДАД у женщин в ранней постменопаузе на фоне различных дозировок МГТ

Группы	1 группа (n=60)	2 группа (n=60)	3 группа (n=60)	Достоверность
САД (мм.рт.ст.)				
Исходные данные	130 (120÷143,7)	123 (120÷145)	122 (110÷140)	p1-3=0,04 p2-3=0,92 p1-2=0,04
Через 3 месяца	120 (110÷120)	120 (111÷125)	123 (120÷138)	p1-3=1 p2-3=0,83 p1-2=1
Через 9 месяцев	120 (117÷124)	120 (110÷121)	122 (120÷145)	p1-3=0,83 p2-3=0,83 p1-2=1
Р*между 0-3 мес Р*между 0-9 мес р*между 3-9 мес	0,001 0,001 1	0,02 0,02 1	0,6 1 0,87	-
ДАД(мм.рт.ст.)				
Исходные данные	82,5 (80÷90)	85 (80÷90)	80 (76÷90)	p1-3=0,45 p2-3=0,73 p1-2=0,68
Через 3 месяца	80 (75,2÷80)	80 (78÷85)	80 (80÷90)	p1-3=1 p2-3=1 p1-2=1
Через 9 месяцев	80 (78÷80)	80 (78÷85,5)	80 (80÷90)	p1-3=1 p2-3=1 p1-2=1
Р*между 0-3 мес Р*между 0-9 мес р*между 3-9 мес	0,01 0,01 1	0,01 0,01 1	1	-

Данные представлены в виде медианы и границ межквартильного интервала. Сравнения между группами проведены по критерию U-тест Манна-Уитни (p). Сравнения внутри группы по критерию Вилкоксона.(P*)

Через 3 месяца гормональной терапии в 1 группе обследованных женщин, зарегистрировано статистически значимое снижение систолического артериального давления на 10 мм.рт.ст, а диастолического на 2,5 мм.рт.ст. Во второй группе систолическое АД снизилось на 2 мм.рт.ст, а диастолическое на 5 мм.рт.ст. В течение последующих 6 месяцев гормональной терапии существенной динамики в изменении уровня АД не наблюдалось. В 3 группе значимых изменений АД на протяжении 3 и 9 месяцев не выявлено. Таким образом МГТ способствует снижению артериального давления у пациенток в постменопаузе с миомой матки. Достоверных различий между группами с различными дозировками МГТ не обнаружили. Данные относительного риска снижения давления на фоне МГТ представлены в таблице 20.

Таблица 20 - Влияние МГТ на снижение показателей АД в различных дозировках на у женщин в постменопаузе с миомой матки (ОР, ДИ 95%,p)

группа Месяцы	1 групп	2 группа
	САД	
3 мес.	0,54 (0,41 – 0,71) 0,001	0,58 (0,45 – 0,75),0,001
9мес.	0,69 (0,57 – 0,83) 0,001	0,67 (0,55 – 0,81) ,0,001
ДАД		
3 мес.	0,72 (0,61 – 0,86) 0,001	0,60 (0,48 – 0,75) 0,001
9 мес	0,69 (0,58 – 0,82) 0,001	0,72 (0,62 – 0,85) 0,001

В настоящее время в научной литературе много сведений о позитивном влиянии МГТ на липидный и углеводный обмен. На фоне гормональной терапии снижается уровень общего холестерина, ЛПНП и замедляется распад ЛПВП. Половые стероиды способны увеличивать секрецию инсулина и повышать

чувствительность периферических тканей к нему [29,104,117]. Данные нашего исследования согласуются с приведенными литературными сведениями (Таблица 21 и 22).

Таблица 21 - Показатели глюкозы и холестерина крови у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки на фоне различных дозировок МГТ

Показатель Группа	Глюкоза (ммоль/л)			р	Холестерин (ммоль/л)			Р
	До лечения	Через 3 мес.	Через 9 мес.		До лечения	Через 3 мес.	Через 9 мес.	
1(n=60)	4,8 (4,4÷5)	4,5 (4÷5)	4,4 (4÷5)	P0-3=0,04 P3-9=0,56 P0-9=0,02	5,6 (5÷6,4)	4,9 4,4÷5,7	4,5 4,1÷5,2	P0-3=0,03 P3-9=0,05 P0-9=0,02
2(n=60)	4,8 (4,2÷5,1)	4,6 (4,4÷5)	4,4 4,2÷5	P0-3=0,07 P3-9=0,46 P0-9=0,02	5,5 (4,7÷6,8)	5,3 (4,8÷6)	5 4,5÷5,5	P0-3=0,37 P3-9=0,16 P0-9=0,04
3(n=60)	4,8 (4,8÷5,4)	4,7 (4,2÷4,9)	4,7 4÷4,8	P0-3=0,47 P3-9=1 P0-9=0,47	5,5 (5,1÷6)	5,4 (4,8÷6)	5,5 (4,8÷6)	P0-3=0,47 P3-9=0,46 P0-9=1
p*	p1-2=1 p1-3=1 p2-3=1	p1-2=0,87 p1-3=0,06 p2-3=0,85	p1-2=1 p1-3=0,06 p2-3=0,06		p1-2=0,76 p1-3=0,76 p2-3=1	p12=0,17 p13=0,21 p23=0,81	p12=0,02 p13=0,01 p23=0,03	

Таблица 22 - Показатели фракций холестерина крови у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки на фоне различных дозировок МГТ

Показатель Группа	ЛПВП (ммоль/л)			р	ЛПНП (ммоль/л)			Р
	До лечения	Через 3 мес.	Через 9 мес.		До лечения	Через 3 мес.	Через 9 мес.	
1(n=60)	1,1 (1÷1,3)	1,5 (1,2÷1,5)	1,3 (1,1÷1,5)	P0-3=0,01 P3-9=0,16 P0-9=0,16	2,7 (1,8÷3,7)	2,4 (1,7÷3)	2,6 (2÷3)	P0-3=0,01 P3-9=0,16 P0-9=0,66

Продолжение таблицы 22

2(n=60)	1,1 (1÷1,4)	1,2 (1÷1,5)	1,3 (1,1÷1,5)	P0-3=0,67 P3-9=0,66 P0-9=0,08	2,8 (2÷3,7)	2,4 (2÷3,4)	2,6 (2÷3)	P0-3=0,02 P3-9=0,16 P0-9=0,14
3(n=60)	1,1 (0,9÷1,3)	1 (0,8÷1,2)	1 (1÷1,2)	P0-3=0,89 P3-9=1 P0-9=0,89	3,2 (2,2÷4)	3,0 (2÷3,3)	3,1 (2÷4)	P0-3=0,87 P3-9=0,86 P0-9=0,89
p*	p1-2=1 p1-3=1 p2-3=1	p1-2=0,02, p1-3=0,01, p2-3=0,01	p1-2=1 p13=0,03, p2-3=0,03		p1-2=0,78 p1-3=0,32 p2-3=0,45	p1-2=1 p13=0,03 p23=0,03	p1-2=1 p13=0,01 p23=0,01	

Данные представлены в виде медианы и границ межквартильного интервала. Сравнения между группами проведены по критерию U-тест Манна-Уитни (p). Сравнения внутри группы по критерию Вилкоксона.(P*)

Согласно данным таблицы, через 3 месяцев наблюдения в 1 группе зарегистрировано достоверное снижение уровня глюкозы крови натощак, общего холестерина и ЛПНП, повышение ЛПВП. В дальнейшем в течении 9 месяцев наблюдения эти параметры существенно не изменяются. У пациенток 2 группы через 3 месяца также отметили положительные сдвиги липидограммы, а через 9 месяцев достоверное снижение глюкозы и общего холестерина. В третьей группе изменений биохимических параметров на протяжении 9 месяцев не наблюдали. Изменения показателей укладывались в рамки нормативных значений и достоверных различий между 1 и 2 группой выявлено не было. Таким образом на фоне МГТ, не зависимо от дозы, снижаются атерогенные свойства крови и уровень глюкозы натощак, следовательно снижается риск сахарного диабета и атеросклероза. Данные представлены в таблице 23.

Таблица 23 - Влияние МГТ в различных дозировках на биохимические параметры крови у женщин в постменопаузе с миомой матки (ОР, ДИ 95%,p)

Группа Месяцы	1 группа	2 группа
	Глюкоза	
3 мес.	1,1 (0,8 – 1,5) ,0,3	1,1 (0,7 – 1,6),0,71
9мес.	1,6 (1,1 – 2,3) ,0,006	1,3 (0,7 – 1,3) ,0,097

Продолжение таблицы 23

Холестерин		
3 мес.	1,4 (1,1 – 6,4) ,0,001	0,60 (0,4 – 29,01) ,0,002
9 мес	1,6 (1,2 – 9,4) 0,001	1,7 (1,2 – 10) ,0,001
ЛПНП		
3 мес.	0,6 (0,1 – 4,3) ,0,03	1,1 (0,8 – 1,5) ,0,02
9 мес.	1,8 (1,2 – 6,6) ,0,02	1,5 (1,2 – 4,5) 0,001
ЛПВП		
3 мес.	1,6 (1,1 – 7,5) ,0,03	1,3 (0,9 – 6,8) ,0,005
9 мес.	1,3 (1,1 – 6,8) ,0,03	1,3 (1,1 – 4,5) ,0,04

Статистически достоверно уровень глюкозы крови натощак снижается через 9 месяцев в первой группе пациенток. Относительный риск снижения глюкозы на фоне МГТ 1,6. ОР снижения общего холестерина через 3 месяца 1,4; через 9 месяцев составляет 1,6 в первой и 1,5 во второй группе. Вероятность снижения ЛПНП через 9 месяцев составляет 1,8 в первой и 1,5 во второй группе. ОР повышения ЛПВП через 3 месяцев составляет 1,6 в первой группе. Через 9 месяцев 1,3 в обеих группах обследуемых пациенток.

Положительное влияние низких доз МГТ на костный метаболизм подтверждено и изучено во многих работах и публикациях [100, 26, 27, 64]. использование 1 мг/сутки перорального эстрадиола и даже 0,25 мг/сутки перорального микронизированного 17 β -эстрадиола [148], 0,3 мг/сутки конъюгированных эстрогенов [141, 155] достаточно для торможения потерь костной плотности и достоверной прибавки МПК в поясничном отделе позвоночника.

Данные о влиянии ультранизкодозированных препаратов на костный метаболизм и профилактике переломов в настоящее время накапливаются [66, 175]. Всем пациенткам в начале исследования и через 9 месяцев наблюдения была проведена денситометрия. Согласно существующим клиническим рекомендациям по остеопорозу, динамику изменения костной плотности рекомендуют оценивать через год [64]. В научных интересах, учитывая то, что метод безопасный, мы оценили динамику результатов исследования через 9 месяцев. (Таблица 24).

Таблица 24 - Изменения МПКТ поясничного отдела позвоночника у женщин в ранней постменопаузе на фоне различных дозировок МГТ по данным остеоденситометрии

Группы Показатель	1 группа (n=60)		2 группа (n=60)		3 группа (n=60)		Достоверность
	Отн	Абс	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	
Исходные данные							
Норма	84%	50	83%	50	82%	49	p1-2=0,85 p1-3=0,86 p2-3=0,95
Остеопения	16%	10	17%	10	18%	11	p1-2=0,91 p1-3=0,86 p2-3=0,85
Остеопороз	0	0	0	0	0	0	p1-2, p1-3, p2-3>0,05
Через 9 месяца							
Норма	98%	59	92%	55	75%	45	p1-3=0,001, p2-3=0,001, p1-2=0,086
Остеопения	2%	1	8%	5	23%	14	p1-3=0,001 p2-3=0,001, p1-2=0,086
Остеопороз	0	0	0	0	1,7%	1	p1-2,p1-3 p2-3>0,05
Р*между0-3 мес Р*между 0-9 мес р*между 3-9 мес	0,001		0,001		0,001		

Сравнения между группами проведены по критерию Хи-квадрат (р). Сравнения внутри группы по критерию Вилкоксона.(Р*)

При оценке исходных показателей костной плотности достоверных различий между сравниваемыми группами не выявили. Нормальные значения отмечены у 84% (n=50), 83%(n=50) и 82%(n=49) женщин соответственно группам. Через 9 месяцев наблюдения в 1 и 2 группах число женщин с нормальными показателями достоверно увеличился до 98%(n=59) и 92% (n=55) соответственно. В третьей группе наоборот, отмечено снижение количества женщин с нормальными заключениями

денситометрии до 75%(n=45) и рост пациенток с остеопорозом и остеопенией. Таким образом наше исследование подтверждает , что СМГТ поддерживает минеральную плотность костной ткани и предотвращает развитие остеопороза уже через 9 месяцев использования. Достоверных различий между группами с различными дозировками МГТ не обнаружили.

Таблица 25 - Влияние МГТ в различных дозировках на показатели костной плотности у женщин в постменопаузе с миомой матки (ОР, ДИ 95%,p)

Группа \	1 группа	2 группа
ОР	1,25(1,1-1,4) p=0,001	1,25(1,1-1,4) p=0,001

Прием МГТ независимо от дозы достоверно улучшает показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника в 1,2 раза

Подавляющее большинство препаратов, имеют побочные эффекты и нежелательные реакции. Эффекты, проявляющиеся в рамках фармакологического действия лекарственного средства, формирующиеся в ходе применения препарата в терапевтических дозах, исключая возможности передозировки. Большинство из них описаны в инструкции к препарату, основанной на многочисленных клинических и доклинических фармакологических исследованиях. Частота побочных эффектов МГТ с различной дозировкой у женщин в ранней постменопаузе с лейомиомой матки представлена на рисунках 9 и 10.

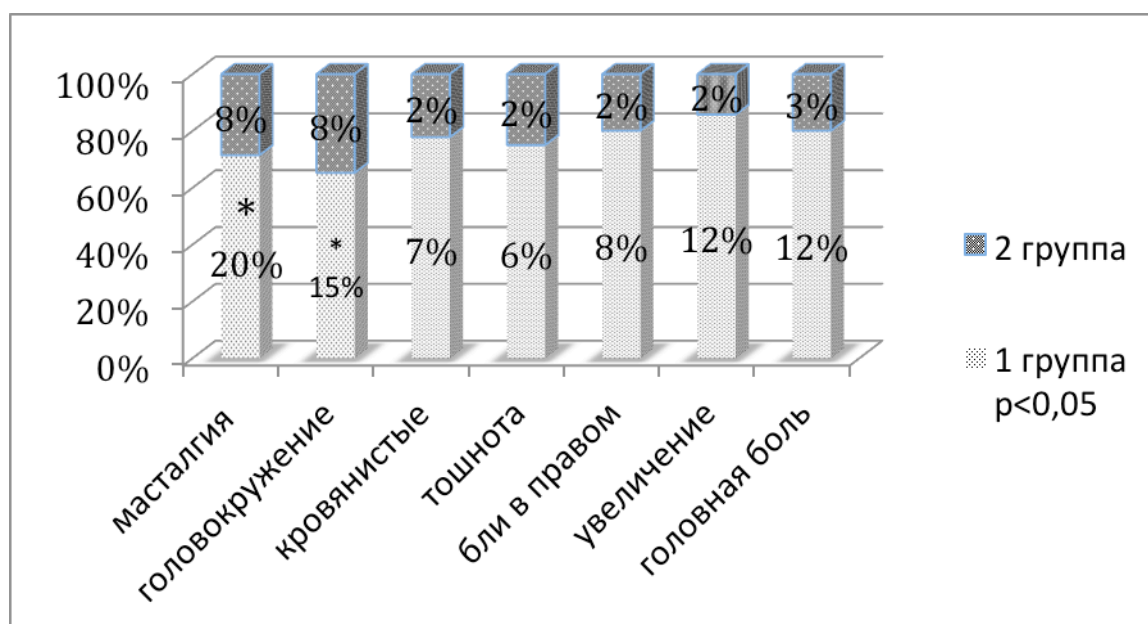


Рисунок 9 - Побочных реакций у женщин в постменопаузе на фоне различных дозировок МГТ через 3 месяца . $OR_1(\text{масталгия}) = 0,85 (0,76 - 0,9) 0,003$

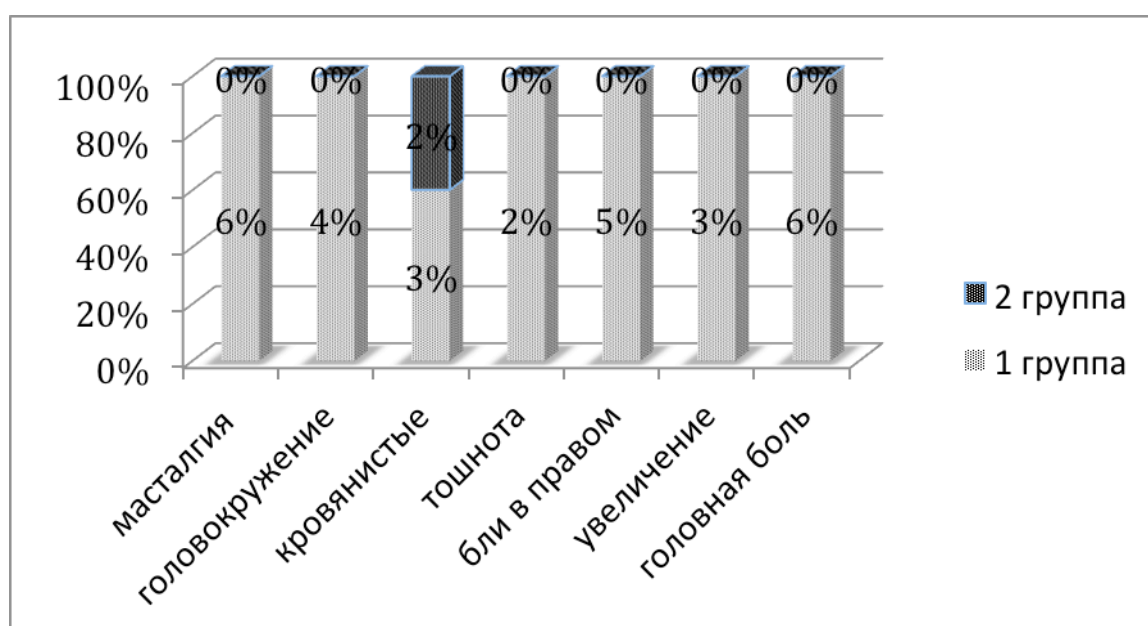


Рисунок 10 - Побочных реакций у женщин в постменопаузе на фоне различных дозировок МГТ через 6 месяца

К побочным реакциям, при приеме МГТ в нашем исследовании следует отнести, прежде всего, масталгию и нагрубание молочных желез. У пациенток 1 группы в первые 3 месяца данный симптом встречается достоверно чаще ($p=0,04$). Через 9 месяцев жалобы на молочные железы отмечают только 13% ($n=8$) пациенток в 1

группе. Во второй группе женщин данные жалобы купировались самостоятельно. Головокружение и головная боль – следующие по частоте встречаемости нежелательные симптомы, которые достоверно чаще встречаются у пациенток 1 группы в течении 3 месяцев приема МГТ ($p=0,01$). Через 9 месяцев только у 4%($n=2$) и 6%($n=4$) пациенток 1 группы сохраняется легкое преходящее головокружение и головная боль. Увеличение вагинальной секреции через 3 месяцев отметили 12%($n=7$) в первой и 2%($n=1$) во второй группе. Через 9 месяцев, данную нежелательную реакцию отмечали только 3% ($n=2$) в первой группе. Кровянистые выделения из половых путей в первые 3 месяца приема МГТ отметили 7%($n=4$) пациенток 1 группы и 1%($n=1$) во второй. В течении последующего времени наблюдения только 3% ($n=2$) в первой и 1%($n=1$) во второй отмечали данный симптом. Эпизоды кровянистых выделений из половых путей возникали в форме скудных, мажущих, кровянистых выделений, которые купировались транексамовой кислотой в течении 3-х дней. Пациенткам проводилось ультразвуковое исследование малого таза с оценкой толщины эндометрия, с пациенткой проводилась разъяснительная беседа. В нашем исследовании, согласно данным УЗИ, не было повода для отмены МГТ. Боли в правом подреберье отмечали в первые 3 месяца приема МГТ- 8% ($n=5$) и 2% ($n=$) пациенток 1 и 2 группы соответственно. Через 9 месяцев данные жалобы отмечали 5%($n=3$) пациенток 1 группы. Тошнота в первые 3 месяцев отмечалась у 6%($n=4$) и 2% ($n=1$) пациенток соответственно группам. Через 9 месяцев на тошноту указывали лишь 2% ($n=1$) пациенток 1 группы. Все побочные эффекты и нежелательные реакции, связанные с приемом МГТ, отмечались у пациенток периодически и кратковременно, что не послужили поводом для отказа от дальнейшего лечения. Случаев тромбоэмболии за время наблюдения у пациенток обеих групп не было.

Таким образом, у женщин с естественной постменопаузой и лейомиомой матки, принимавших СМГТ в различных дозах эстрогена одинаково эффективно купируются вазомоторные и нейровегетативные проявления климактерического синдрома. Прием СМГТ, независимо от дозы эстрогена снижает артериальное давление, уровень глюкозы крови, общего холестерина и ЛПНП, что является

профилактикой заболеваний сердечно сосудистой системы. Менопаузальная гормональная терапия не зависимо от дозировки эстрогена увеличивает минеральную плотность костной ткани и предотвращает развитие остеопороза в течении 9 месяцев наблюдения. На фоне ультранизкодозированной МГТ частота побочных эффектов ниже, что является более комплаентным при долгосрочной терапии.

4.3 Показатели урогенитального статуса у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки на фоне приема системной менопаузальной гормональной терапии 17 β эстрадиол/дроспирен с низкой и ультранизкой дозировкой

Наряду с универсальными маркёрами эстрогенного дефицита в виде вазомоторных и метаболических нарушений важное место занимают эстрогенассоциированные урогенитальные расстройства, развитие которых связано с атрофическими изменениями. Это вызывает определенные изменения и в аспекте половой жизни. Учитывая то, что все наши респондентки были в браке и сексуально активны, мы уточняли данные симптомы. Жалобы на сухость и дискомфорт во влагалище указывали 45% пациенток в 1 группе, 47% во 2 и 3 группе соответственно. Через 3 месяца гормональной терапии эти жалобы предъявляли 15% и 25% женщин 1 и 2 групп и 52% пациенток 3 группы, различия между группами были достоверными. Очевидно, что купирование жалоб более выражено у пациенток 1 группы, которые принимали низкодозированную МГТ. Через 9 месяцев жалобы на сухость во влагалище на фоне гормональной терапии, независимо от дозы МГТ, клинически и статистически достоверно регрессировали и беспокоили лишь 20% и 23% пациенток в 1 и 2 группах. В 3 группе частота жалоб на сухость и дискомфорт во влагалище через 9 месяцев наблюдения возросла с 53% до 60% и была достоверно чаще, чем в 1 и 2 группах.

Жалобы на диспареунию зафиксированы у 40% женщин в 1 и 2 группе, и 38% в 3 группе. Через 3 месяца частота этих жалоб значительно сократилась в группах с МГТ, и не изменилась в 3 группе. Купирование жалоб более выражено у 1 группы

пациенток, которые принимали низкодозированную МГТ. Через 9 месяцев терапии диспареуния беспокоила 15% и 18% женщин в 1 и 2 группе соответственно и 40% во 3-й. Существенных различий в зависимости от дозы гормонов не выявлено, но показатели достоверно ниже, чем в 3-й группе (Таблица 26).

Таблица 26 - Динамика жалоб на сухость, дискомфорт во влагалище и диспареунию у женщин в ранней постменопаузе с лейомиомой на фоне различных дозировок МГТ

Группы	1 группа (n=60)		2 группа (n=60)		3 группа (n=60)		Достоверность
	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	
Сухость и дискомфорт во влагалище							
Исходные данные	45%	27	47%	28	47%	28	p1-3, p2-3, p1-2>0,05
Через 3 месяца	15%	9	25%	15	52%	31	p1-3=0,001 p2-3=0,001 p1-2=0,002
Через 9 месяцев	20%	12	23%	14	60%	36	P1-3=0,001 P2-3=0,001 P1-2=0,25
P* 0-3 мес. P* 0-9 мес P*3-9мес	0,001 0,001 0,05		0,001 0,001 0,45		0,05 0,002 0,002		-
Диспареуния							
Исходные данные	40%	24	40%	24	38%	23	p1-3, p2-3, p1-2>0,05
Через 3 месяца	22%	13	30%	18	38%	23	p1-3=0,001 p2-3=0,001 p1-2= 0,05
Через 9 месяцев	15%	9	18%	11	40%	24	P1-3=0,05 P2-3=0,048 P1-2=0,23
P* 0-3мес. P** 0-9 мес P***3-9мес	0,001 0,001 0,001		0,007 0,001 0,001		p>0,05		-

Вероятность жалоб на сухость, дискомфорт во влагалище достоверно снижается в 0,42 раза в первой группе и 0,25 во второй через 3 месяца. А через 9 месяцев данный показатель соответствует 0,34 и 0,38 соответственно группам. ОР диспареунии одинаковый в обеих группах, но статистически недостоверен (Таблица 27).

Таблица 27 - Влияние МГТ в различных дозировках на жалобы пациенток у женщин в постменопаузе с миомой матки (ОР, ДИ 95%,p)

группа	1 группа	2 группа
Месяцы	Сухость и дискомфорт во влагалище	
3 мес.	0,42(0,26-0,67) p=0,001	250(0,132-0,473) p=0,001
9мес.	0,38 (0,17-0,67) p=0,001	0,34 (0,20 – 0,72) 0,003
Диспареуния		
3 мес.	0,56 (0,31 – 1,0) 0,7	0,56 (0,31 – 1,0) 0,07
9 мес.	0,33 (0,12 – 0,85) 0,03	0,32 (0,2 – 1,0) 0,09

Для оценки вагинальной атрофии рассчитывали индекс вагинального здоровья. Исходно ИВЗ в группах исследуемых женщин не отличался и соответствовал умеренным атрофическим изменениям эпителия влагалища. Через 3 месяца в группах МГТ наблюдали положительные сдвиги, ИВЗ соответствовал незначительным атрофическим изменениям, независимо от дозировки МГТ. Через 9 месяцев, такая тенденция сохранилась, ИВЗ статистически достоверно повысился в 1 группе пациенток. В 3 группе, на протяжении 9 месяцев наблюдения, изменение ИВЗ имело обратную тенденцию и приблизилось к выраженной атрофии эпителия влагалища (Рисунок 11).

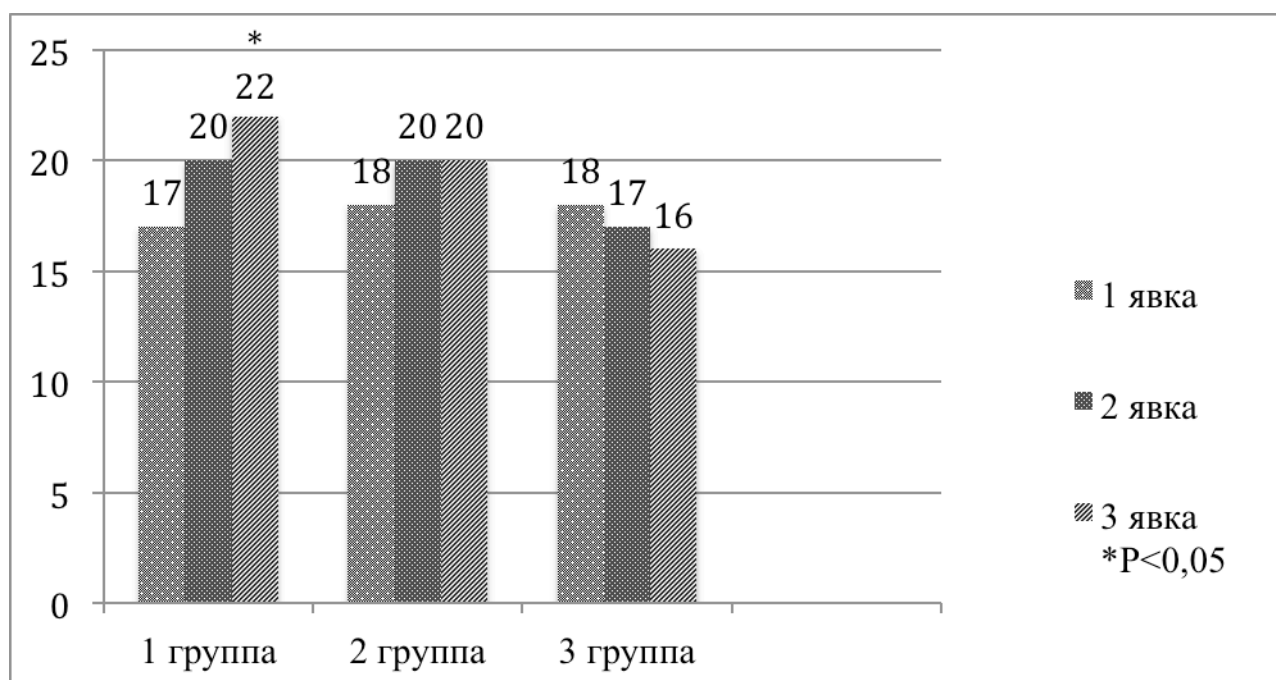


Рисунок 11. Динамика ИВЗ на фоне МГТ с различными дозировками. (25- 20 незначительная, 20-15 умеренная атрофия, <15 выраженная атрофия)

Относительный риск снижения ИВЗ в первой группе 0,45 , во второй 0,35 через 3 месяца наблюдения. Через 9 месяцев данный показатель соответствует 0,55 и 0,45 соответственно группам (Таблица 28).

Таблица 28 - Влияние МГТ в различных дозировках на ИВЗ у женщин в постменопаузе с миомой матки (ОР, ДИ 95%,p)

Группа \ Месяцы	1 группа	2 группа
3 мес.	0,45 (0,95-0,2) p=0,001	0,35 (0,40-0,66) p=0,001
9мес.	0,55 (0,34- 0,59) p=0,001	0,45 (0,25 – 0,51) 0,001

У женщин в естественной постменопаузой с лейомиомой матки индекс созревания вагинального эпителия соответствовал умеренной атрофии. Клетки поверхностного слоя отсутствовали. Преобладали клетки парабазального слоя. Через 3 месяцев в 1 и 2 группах произошел статистически достоверный сдвиг клеточного состава: появились поверхностные клетки, возросла доля промежуточных и уменьшилась парабазальных клеток. ИСВЭ в 1 группе через 3 месяца соответствовал незначительной атрофии, во второй умеренной. Через 9 месяцев в обеих группах на фоне СМГТ регистрировали незначительную атрофию.

В 3 группе наоборот, доля базальных и парабазальных клеток возросла, что характерно для прогрессирования гипоестрогении (Рисунок 12).

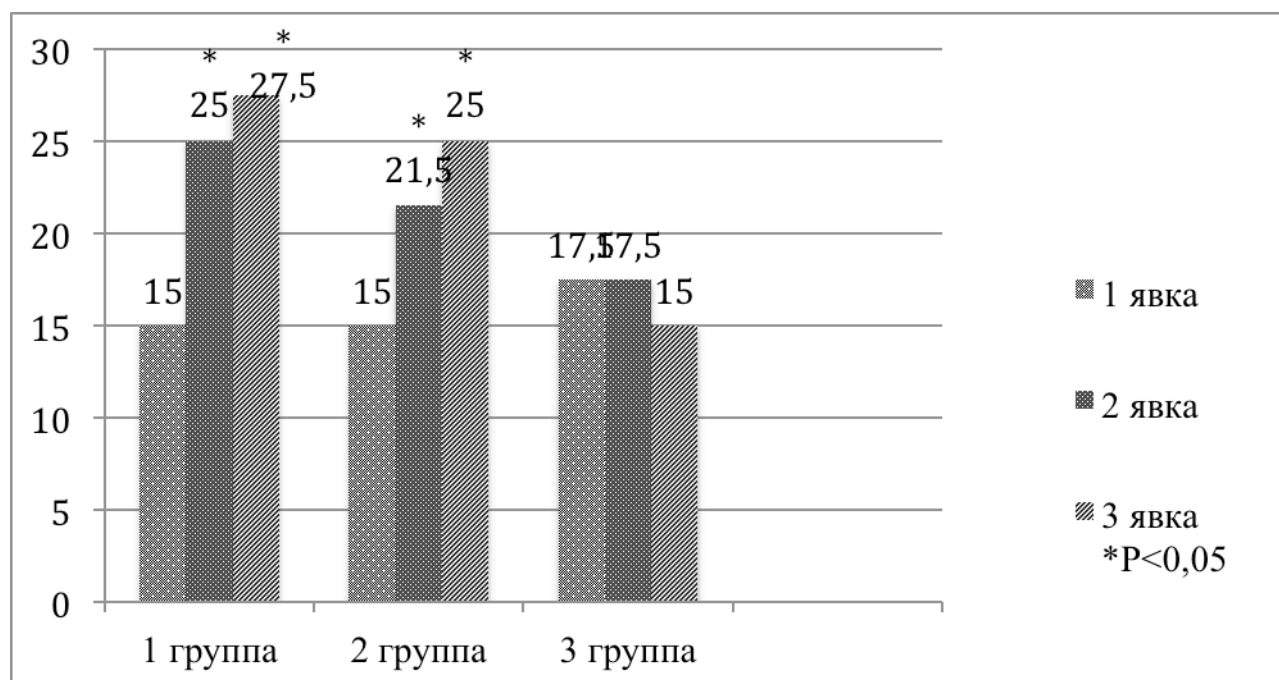


Рисунок 12 - Динамика ИСВЗ на фоне МГТ с различными дозировками. (35- 25 незначительная, 25-15 умеренная атрофия, <15 выраженная атрофия)

Относительный риск снижения ИСВЭ первой группе 0,34, во второй 0,25 через 3 месяца, относительно группы контроля. А через 9 месяцев данный показатель соответствует 0,45 и 0,35, соответственно группам (Таблица 29).

Таблица 29 - Влияние МГТ в различных дозировках на ИСВЭ у женщин в постменопаузе с миомой матки (ОР, ДИ 95%,p)

группа	1 группа	2 группа
Месяцы		
3 мес.	0,34 (0,15-0,55) p=0,001	0,25(0,17-0,66) p=0,001
9мес.	0,45 (0,34- 0,59) p=0,001	0,35 (0,25 – 0,51) 0,001

При анализе цитологических мазков в подавляющем большинстве случаев обнаруживали клетки многослойного плоского эпителия и цилиндрического эпителия с отсутствием интраэпителиальных изменений во всех группах (NILM). Однако, цитология с атипией легкой степени (LSIL) и неясными данными (ASK-US)

встретилась только в 3 группе через 3 месяца в 10%, а через 9 месяцев в 13%. Существенных достоверных различий мы не получили, но видна тенденция, к улучшению цитоархитектоники многослойного плоского эпителия в постменопаузе на фоне СМГТ, что может явиться профилактикой неопластического процесса в дальнейшей жизни женщины (Таблица 30).

Таблица 30 - Характеристика цитологических мазков у женщин в ранней постменопаузе на фоне различных дозировок МГТ

Группа Термино- логическая система Бетесда	1 группа (n=60)		2 группа (n=60)		3 группа (n=60)		Р, достоверность различий между группами, критерий Хи- квадрат
	Отн.	Абс	Отн	Абс	Отн	Абс	
Исходные данные							
NILM	90%	54	95%	57	95%	57	p1-2=0,56 p1-3=0,56 p2-3=0,75
ASC-US	6%	4	3%	2	4%	2	p1-2=0,49 p1-3=0,49 p2-3=0,95
L-SIL	4%	2	2%	1	1%	1	p1-2=0,87 p1-3=0,87 p2-3=0,95
Через 3месяца							
NILM	95%	57	98%	59	90%	54	p1-2=0,67 p1-3=0,41 p2-3=0,35
ASCUS	5%	3	2%	1	3%	2	p1-2=0,43 p1-3=0,49 p2-3=0,55
L-SIL	0	0	0	0	7%	4	p1-2=1 p1-3=0,65 p2-3=0,65
Через 9 месяцев							
NILM	100%	60	100%	60	87%	52	p1-2=1 p1-3=0,03 p2-3=0,03
ASCUS	0	0	0	0	3%	2	p1-2=1 p1-3=0,35 p2-3=0,35

Продолжение таблицы 30

L-SIL	0	0	0	0	10%	6	p1-2=1 p1-3=0,56 p2-3=0,56
P, тест Вилкоксона	P0-3=0,47 P0-9=0,042 P3-9=0,67	P0-3=0,67 P0-9=0,21 P3-9=0,56	P0-3=0,47 P0-9=0,043 P3-9=0,35				

Анализируя микроскопию вагинального мазка, у подавляющего большинства женщин в ранней постменопаузе выявили дисбиоз влагалища, выражающийся в незначительном количестве лактобактерий, обильной полиморфной грамотрицательной и грамположительной палочковой и кокковой микрофлорой, наличием «ключевых клеток». Количество лейкоцитов было переменным, отмечалось отсутствие или незавершенность фагоцитоза (Рисунок 13).

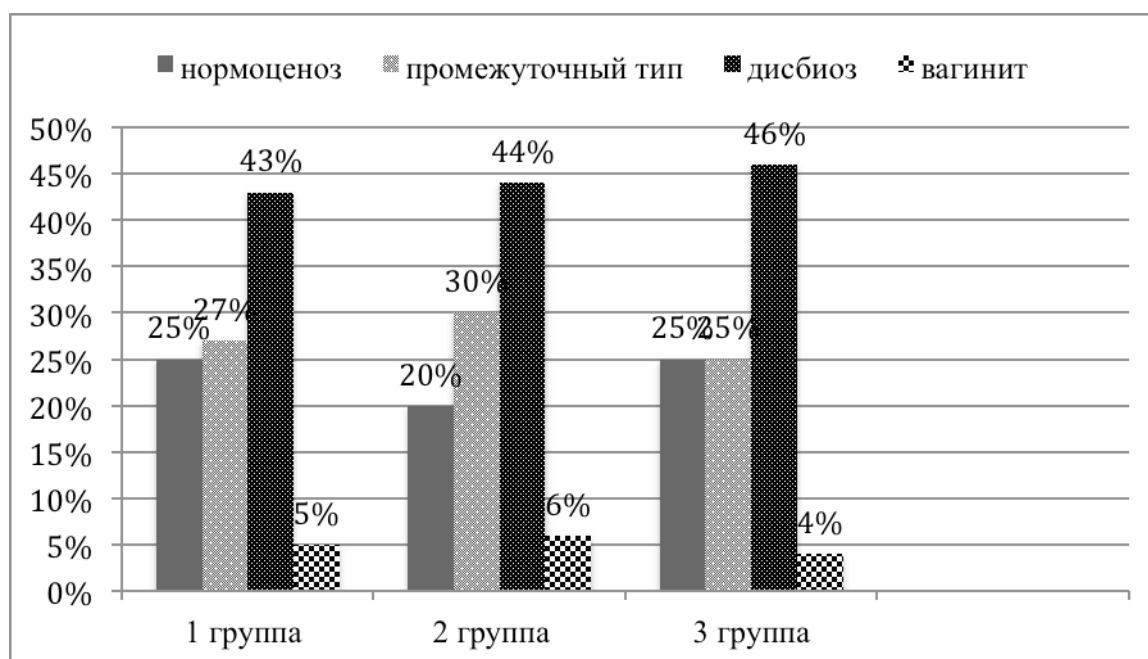


Рисунок 13 - Характеристика биоценоза влагалища у пациенток

постменопаузального периода (исходные данные) p1-3=0,02 p2-3=0,94 p1-2=0,02

Через 3 месяцев наблюдения картина биоценоза кардинально изменилась на фоне МГТ. В 1и2 группе дисбиоз отметили только у 20% пациенток. Увеличилась доля нормоценоза с 20 до 40% в первой группе и с 20 до 30% во второй и промежуточного типа биоценоза с 37 до 40% в первой группе , с 30 до 50% во второй группе пациенток (Рисунок 14).

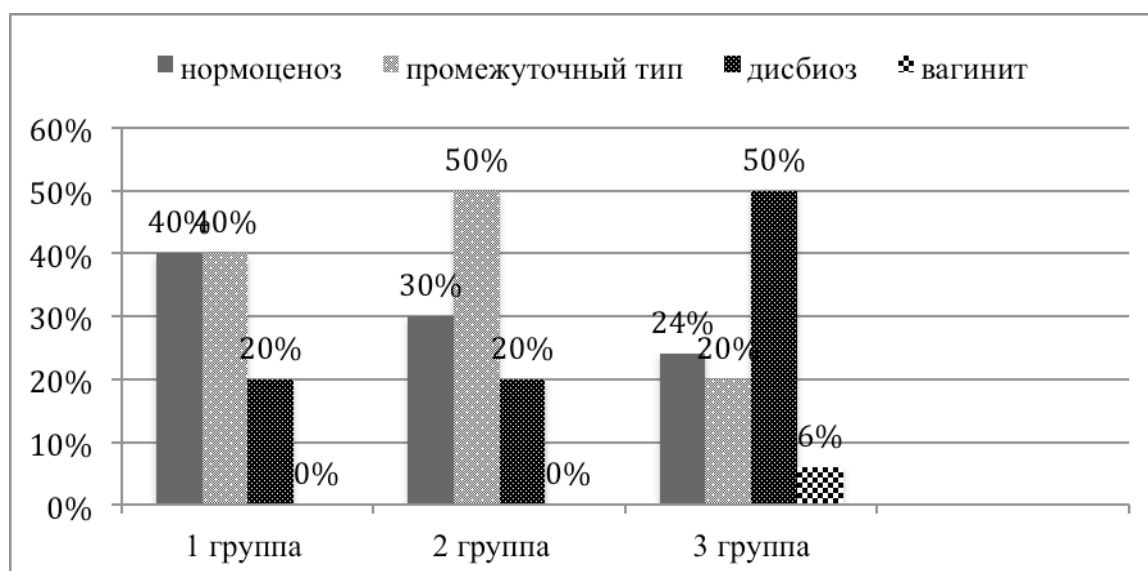


Рисунок 14 - Характеристика биоценоза влагалища у пациенток постменопаузального периода на фоне СМГТ (через 3 месяца) $p_{1-3}=0,007$ $p_{2-3}=0,06$ $p_{1-2}=0,045$

Данный вариант биоценоза влагалища сохранялся на протяжении 9 месяцев наблюдения в 1 и 2 группе. В 3 группе достоверных динамических различий в биоценозе влагалища на протяжении 9 месяцев не регистрировали. Но отметили тенденцию к снижению доли нормоценоза и увеличению вагинита (Рисунок 15).

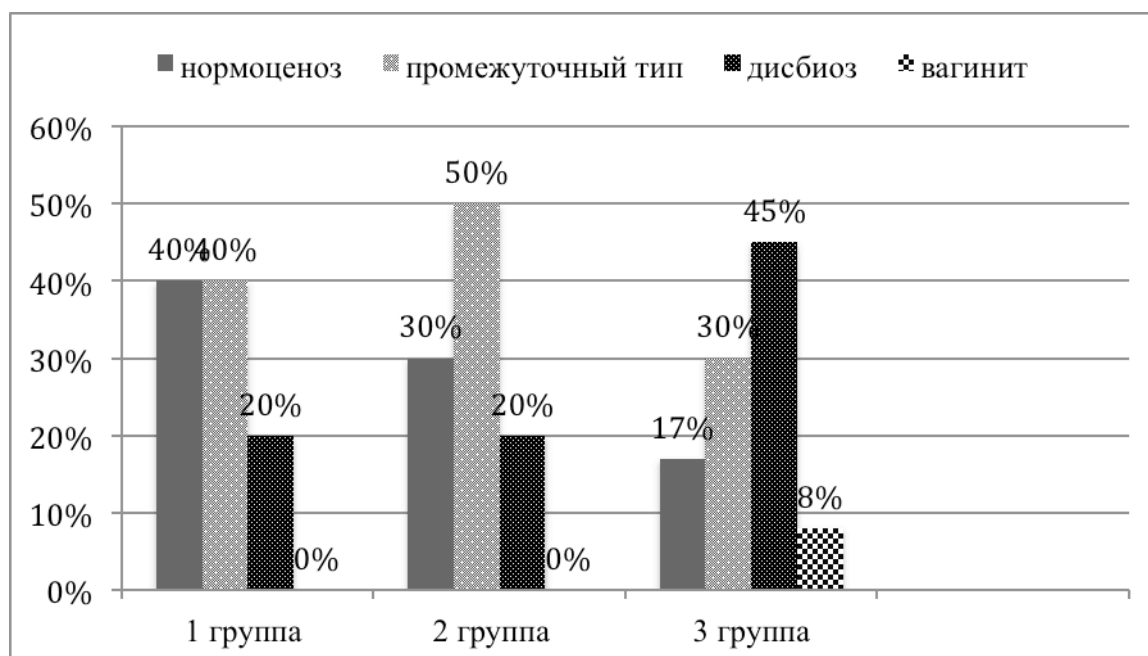


Рисунок 15 - Характеристика биоценоза влагалища у пациенток постменопаузального периода на фоне СМГТ (через 9 месяца) $p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}=0,005$ $p_{1-2}=0,36$.

Относительный риск уменьшения дисбиоза влагалища в первой группе 0,26, во второй 0,36 (Таблица 31).

Таблица 31 - Влияние МГТ в различных дозировках на вагинальный дисбиоз у женщин в постменопаузе с миомой матки (ОР, ДИ 95%,p)

группа Месяцы	1 группа	2 группа
3 мес.	0,26 (0,15-0,7) p=0,001	0,36(0,24-0,8) p=0,001
9мес.	0,26 (0,16- 0,65) p=0,001	0,36 (0,2 – 0,52) 0,001

Нарушение контроля мочеиспускания – одна из распространенных жалоб у женщин постменопаузального периода. Эти симптомы, прежде всего рассматриваются как проявления ГУС, поскольку состояние коллагеновых структур урогенитального тракта, а также их кровоснабжение и трофика в определенной степени зависит от уровня эстрогенов. Виды инконтиненции у женщин в ранней постменопаузе с лейомиомой матки и ее динамика на фоне различных дозировок СМГТ представлены в таблице 32.

Таблица 32 - Динамика недержания мочи у женщин в ранней постменопаузе с лейомиомой матки на фоне различных дозировок МГТ

Группа Заключение «Дрип-теста»	1 группа (n=60)		2 группа (n=60)		3 группа (n=60)		Р, достоверность различий между группами, критерий Хи- квадрат
	Отн.	Абс	Отн	Абс	Отн	Абс	
Исходные данные							
Недержание отсутствует	58%	35	60%	36	58%	35	p1-2=0,97 p1-3=1 p2-3=0,97
ГАМП	8%	5	7%	4	8%	5	p1-2=0,97 p1-3=1 p2-3=0,97
Стрессовое	28%	17	25%	15	30%	17	p1-2=0,65 p1-3=0,78 p2-3=0,56

Продолжение таблицы 32

Смешанное	6%	4	8%	5	4%	2	p1-2=0,77 p1-3=0,78 p2-3=0,55
Через 3 месяца							
Недержание отсутствует	69%	41	64%	38	46%	28	p1-2=0,47 p1-3=0,006 p2-3=0,008
ГАМП	8%	5	7%	4	8%	5	p1-2=0,97 p1-3=1 p2-3=0,97
Стрессовое	18%	11	20%	12	40%	24	p1-2=0,65 p1-3=0,08 p2-3=0,001
Смешанное	5%	4	6%	5	6%	4	p1-2=0,87 p1-3=1 p2-3=0,85
Через 9 месяцев							
Недержание отсутствует	69%	41	64%	38	36%	22	p1-2=0,57 p1-3=0,006 p2-3=0,008
ГАМП	8%	5	8%	5	8%	5	p1-2=1 p1-3=1 p2-3=1
Стрессовое	17%	10	20%	12	47%	28	p1-2=0,65 p1-3=0,006 p2-3=0,008
Смешанное	6 %	4	8%	5	8%	5	p1-2=0,87 p1-3=0,88 p2-3=1

При оценке исходных показателей инконтиненции у обследуемых в менопаузе стрессовая форма присутствует у 28%, 25% и 30% пациенток соответственно группам. Ургентная форма занимает примерно 8% , смешанная около 6% в структуре недержания мочи. Через 3 месяцев в 1 и 2 группе отмечена достоверная регрессия симптомов стрессового недержания до 18% в первой и 20% во второй группе. В течении дальнейших 6 месяцев данный показатель остается стабильный. Другие формы инконтиненции достоверно не изменяются. В третьей группе достоверно и прогрессивно увеличивается процент женщин с недержанием

мочи, за счет стрессового компонента и составляет 40% через 3 месяцев и 47% через 9 месяцев наблюдения.

Таблица 33 - Влияние МГТ в различных дозировках на стрессовую инконтиненцию у женщин в постменопаузе с миомой матки (ОР, ДИ 95%,p)

группа Месяцы	1 группа	2 группа
3 мес.	0,3 (0,2-0,7) p=0,002	0,25(0,4-0,8) p=0,09
9мес.	0,6 (0,16- 0,62,0) p=0,001	0,3 (0,11 – 0,52) 0,001

Вероятность стрессовой инконтиненции достоверно снижается в 0,3 раза в первой группе и 0,6 во второй через 3 месяца, относительно группы контроля. А через 9 месяцев данный показатель соответствует 0,3 и 0,25 соответственно группам

Системная менопаузальная гормональная терапия положительно влияет на состояние слизистой урогенитального тракта: снижается частота жалоб на сухость и диспареунию. Повышается ИВЗ, ИСВЭ, оптимизируется влагалищный биотоп. СМГТ эффективно купирует и профилактирует стрессовую инконтиненцию у женщин в менопаузе.

4.4 Алгоритм дифференцированного применения системной менопаузальной гормональной терапии в постменопаузе у женщин с лейомиомой матки

В России возрастная группа женщин в пери- и постменопаузе составляет более 21 млн человек. Наиболее часто, в этот период жизни, пациенток беспокоят вазомоторные проявления: приливы и гипергидроз. По данным литературы, около 75% женщин в возрасте от 45 до 55 лет предъявляют жалобы на приливы жара, при этом в 28,5% случаев – в средней или тяжелой степени наиболее часто приливы возникают в позднем периоде менопаузального перехода и особенно выражены в первые годы постменопаузы [94, 146]. Однако в последнее время появляется все

больше данных о том, что у части женщин вазомоторные симптомы наблюдаются в течение длительного времени (10 лет и более) [121].

Атрофические изменения в урогенитальном тракте – второй по частоте «маркер» эстрогенного дефицита и показание к назначению гормонотерапии [10]. Урогенитальные симптомы выявлены у каждой второй женщины в возрасте 55-85 лет [102]. В отличие от вазомоторных симптомов, которые обычно улучшаются с течением времени даже без лечения, атрофические изменения слизистой прогрессируют в генитоуринарный синдром и с меньшей вероятностью разрешаются самостоятельно без лечебного вмешательства [143]. Симптомы климакса и отдаленные последствия менопаузы значительно ухудшают здоровье и благополучие женщин, снижая качество их жизни.

Перед гинекологом, наблюдающим женщин в климактерическом периоде, стоят две основные задачи: эффективная коррекция имеющихся климактерических расстройств и безопасность проводимой терапии. Современная тенденция гормональной терапии климактерических расстройств – использование в препаратах минимальных эффективных доз. Дозы гормонов в препаратах для ЗГТ должны быть “настолько велики, как это необходимо, и так малы, как только возможно” [54, 100]. Помимо противопоказаний существуют определенные ограничения для назначения половых гормонов женщинам в постменопаузе с различными гинекологическими заболеваниями [82, 83, 144]. В частности, вопрос — является ли миома матки относительным противопоказанием для назначения МГТ — до настоящего времени остается дискуссионным [30, 35, 98, 149]. Около 70% женщин в возрасте старше 50 лет имеют различные варианты миомы [161]. Несмотря на распространенность этого заболевания, использованию МГТ у женщин с миомой матки до сих пор уделяется мало внимания. Число публикаций, посвященных влиянию МГТ на миому матки у женщин в постменопаузе, ограничено, а сведения противоречивы [30, 111, 115, 129].

Принимая во внимание немногочисленные работы, в современных клинических рекомендациях – МГТ не противопоказана у женщин в постменопаузе с бессимптомной миомой матки небольших размеров. Ультразвуковое исследование органов малого таза с доплерометрией проводят через каждые 6 месяцев терапии.

При выявлении роста опухоли или интенсивного кровотока в узлах лечение должно быть отменено и врач решает вопрос о тактике дальнейшего ведения [55,151].

Расширяющийся спектр препаратов МГТ: парентеральные формы (гель, пластырь), используемые как монотерапией так и в комбинации, различные дозировки пероральных препаратов (низко и ультранизкодозированные), разный состав (эстрогена и прогестерона), делает актуальным разработку алгоритма дифференцированного применения СМГТ в постменопаузе у женщин с лейомиомой матки.

По результатам выполненной работы, пациенткам в постменопаузе с лейомиомой матки для коррекции климактерических нарушений, целесообразно использовать персонифицированный алгоритм применения препаратов СМГТ, который включает оценку интранодулярного кровотока в узле лейомиомы матки, выраженность менопаузального и генитоуринарного синдромов и дифференцированное применение препаратов МГТ с различной дозой эстрогена. Доказана эффективность его использования в клинической практике (Рисунок 16).

Для коррекции климактерического синдрома у пациенток с лейомиомой матки предпочтительнее назначать ультранизкодозированные препараты СМГТ. В тех случаях когда вазомоторные симптомы продолжают беспокоить более 3 месяцев или, исходно выражены настолько, что требуется быстрый эффект от менопаузальной гормональной терапии, для определения дальнейшей тактики, требуется проведение ультразвукового исследования органов малого таза с определением размера, типа расположения узла и доплерометрии интранодулярных сосудов. При обнаружении небольших узлов лейомиомы 2-6 типа по классификации FIGO с отсутствием или единичным периферическим кровотоком, возможно использование низкодозированных препаратов МГТ. При наличии лейомиомы матки с центральным интранодулярным кровотоком и выраженным климактерическим синдромом так же возможно использование низкодозированных препаратов СМГТ, но с дальнейшим переходом в течении 9 месяцев на ультранизкодозированный аналог. По результатам выполненной работы, этот период достаточный для купирования выраженного менопаузального

синдрома, и безопасный в отношении пролиферации лейомиомы матки. У большинства респонденток, наряду с вазомоторными проявлениями присутствуют симптомы генитоуринарного синдрома. Системная менопаузальная низко- и ультранизкодозированная гормонотерапия в ранней постменопаузе у 80% пациенток нивелирует симптомы генитоуринарного синдрома и оптимизирует вагинальный биоценоз. Однако, если симптомы сохраняются на протяжении 6 месяцев СМГТ, рекомендуется уточнить степень вагинальной атрофии, используя ИВЗ и ИСВЭ. В зависимости от степени атрофии с учетом вагинального микробиоценоза возможно сочетанное назначение местной корректирующей терапии: эстриол, аутолактобактерии, физиолечение (воздействие лазерного луча, ультразвуковые кавитации).



Рисунок 16 - Алгоритм применения СМГТ у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки

Материалы данной главы опубликованы в следующих работах:

1. Обоскалова Т.А., Коваль М.В. Влияние менопаузальной гормональной терапии на миому матки у женщин в постменопаузе / Т.А. Обоскалова, М.В. Коваль // Уральский медицинский журнал. -2017. - №06, (150) - С.5-9.
2. Коваль М.В. Персонализированный подход к коррекции дефицита половых стероидов в ранней постменопаузе у женщин с миомой матки / М.В. Коваль // Тезисы материалов VIII конференции с международным участием « Перинатальная медицина: новые технологии и междисциплинарные подходы» -Екатеринбург, 2016. - С.24-26.
3. Коваль М.В. Эффективность МГТ у женщин с естественной менопаузой / М.В. Коваль // Материалы III международной научно-практической конференции. «Научное и образовательное пространство: перспективы развития» Том 1. Интерактив плюс - Чебоксары, 2016. - С.30-34.
4. Коваль М.В., Обоскалова Т.А. Эффективность применения МГТ у женщин с естественной менопаузой. Фокус на генитоуринарный синдром / М.В. Коваль, Т.А. Обоскалова // Уральский медицинский журнал. -2016. - №05, (138). - С.71-75.
5. Обоскалова Т.А., Коваль М.В. Состояние вагинального и цервикального эпителия на фоне использования различных доз системной менопаузальной гормонотерапии у женщин с естественной менопаузой / Т.А. Обоскалова , М.В. Коваль // Материалы X Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» - 2017. - С.51-52. – Сочи.
6. Т.А. Обоскалова, М.В. Коваль. Вагинальные и цервикальные изменения в постменопаузе на фоне использования различных доз системной менопаузальной гормональной терапии / Т.А. Обоскалова, М.В. Коваль // Вестник уральской медицинской академической науки. - 2018. Том-15 (4). - С. 125-132.
7. Т.А. Обоскалова, М.В. Коваль. Вагинальный биоценоз у женщин в постменопаузе на фоне использования различных доз системной менопаузальной гормональной терапии / Т.А. Обоскалова, М.В. Коваль // Вестник СурГУ. Медицина - 2018. -№3 (37). -С. 145-150.

Глава 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблемы менопаузы, состояние здоровья и качества жизни женщин в постменопаузальном периоде имеют не только медицинское, но и социальное значение. Законопроектом Правительства, внесенным в Государственную Думу в июне 2018 года, предлагается повысить общеустановленный пенсионный возраст на 5 лет для мужчин и на 8 лет для женщин, закрепив его на уровне 65 лет и 63 года соответственно. К этому решению подвела экономическая ситуация в стране и повышение продолжительности жизни: 68, 5 лет у мужчин и 72 года у женщин. Чтобы продолжать работать, обучаться, сохранять трудовой энтузиазм женщинам старшего возраста необходимо поддерживать свое здоровье. Обязательной рекомендацией является здоровый образ жизни. Менопаузальная гормональная терапия, индивидуально подобранная и назначенная своевременно, позволяет снизить частоту менопаузальных симптомов, улучшить качество жизни, и вместе с этим оказать профилактическое влияние на такие болезни пожилых людей, как остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, деменцию, диабет и другие метаболические состояния [54]. В ответ на массу отрицательных отзывов о нововведениях со стороны граждан, экспертное сообщество указывает на обоснованность доводов чиновников. Люди будут замотивированы в ответственном отношении к своему здоровью. Такие опытные работники, с накопленными знаниями и умениями будут востребованы, что позитивно скажется на социально-экономическом положении нашей страны.

Несмотря на хорошо известные данные о положительном эффекте препаратов МГТ в отношении уменьшения общей смертности женщин, увеличения продолжительности и качества жизни, ситуация с их использованием в России далека от оптимальной. По данным на 2015 г., среди российских женщин в возрасте 45-65 лет только 2% получали МГТ. При этом следует отметить, что в Европе неуклонно растет число самих женщин-врачей, в первую очередь, гинекологов, использующих МГТ (например, в Англии еще в конце 90-х годов они составляли 55% в популяции женщин-врачей). В России наиболее часто гинекологи принимают

МГТ в УФО (34,5%), на втором месте Центральный федеральный округ (Москва). Однако эти показатели уступают данным, например из Германии (90%), Швеции (88%), Великобритании (66,2%) и Италии (65,0%) [79]. «Гормонофобия» в России определяется опасением увеличения риска онкозаболеваний при длительном использовании МГТ. Многие эпидемиологические исследования косвенно указывают на роль гормонов яичников в развитии рака молочной железы. В общественном сознании прочно закрепилась мысль, что ключевым стимулом возникновения, роста и прогрессирования РМЖ являются эстрогены. Известны данные, что у 7% женщин в возрасте от 50 до 80 лет уже имеются не диагностированные опухоли («резервуар опухолей», из них 6% *in situ* и 1% — инвазивные формы). Вероятно влияние комбинированной эстроген-прогестагенной терапии может стимулировать рост уже существующей опухоли, а не инициировать злокачественный процесс [8]. Назначаемая в климактерии МГТ для устранения менопаузальных расстройств, профилактики остеопороза и снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний должна быть не только эффективной, но и безопасной [54, 100]. Осторожность в применении гормонов требуется и при наличии заболеваний, на течении которых может отразиться задержка жидкости (эпилепсия, мигрень, астма), а также при эндометриозе, бессимптомной миоме матки малых размеров, заболеваниях желчевыводящих путей и желчного пузыря [83]. Перед назначением МГТ требуется тщательное обследование и ежегодная оценка рисков и пользы для конкретной женщины.

Лейомиома матки - одна из самых распространенных доброкачественных опухолей женской репродуктивной системы. Около 70% женщин старше 50 лет имеют различные варианты миомы матки [162]. Вопросы влияния эстрогенов и прогестагенов на объем миомы матки в период лечения женщин в постменопаузе остаются спорными [56, 106, 134]. Кроме того, у врачей и больных с миомой матки существует страх не только увеличения размеров миомы матки, но и повышения риска онкологических заболеваний на фоне МГТ [109].

Ассортимент препаратов для МГТ, назначаемых женщинам в климактерии, постоянно расширяется, как расширяется и сфера показаний к их применению. На

сегодняшний день современная медицина располагает достаточно широким выбором хороших препаратов для МГТ, опытом применения препаратов для МГТ, свидетельствующим о заметном преобладании преимуществ над риском МГТ, хорошими диагностическими возможностями, что позволяет отслеживать как положительные, так и отрицательные эффекты лечения. Традиционно роль МГТ ассоциируется с использованием эстрогенов, а роль прогестагенов определяется в эндометриальной протекции. Рецепторы прогестерона обнаружены в ткани молочной железы, урогенитальном тракте, стенках кровеносных сосудов, нервной системе [5,14,43]. Прогестерон и его метаболиты играют важную роль в регуляции функций головного и спинного мозга, оказывая влияние на нейрональный транспорт, за счет чего способны предупреждать развитие процессов нейродегенерации и сохранять когнитивную функцию [50]. Приведенные факты позволяют оценивать роль прогестерона в составе МГТ не только в качестве протектора эндометрия от пролиферативного действия эстрогенов, но и в качестве потенциально важного фактора для сохранения когнитивной функции головного мозга и оптимизации нейровегетативных проявлений. Накоплены данные о важном значении прогестерона в патогенезе лейомиомы матки [56,134]. В то же время, условия при которых наблюдается стимулирующее или блокирующее действие прогестерона в отношении роста лейомиомы матки, недостаточно ясны [160].

Учитывая гормональное влияние в инициации роста лейомиомы миомы матки, была определена гипотеза о меньшей потребности у женщин с лейомиомой матки в дозах гормональных препаратов для коррекции климактерического синдрома.

Все вышеизложенное и определило цель данной работы. Проведено открытое, когортное, проспективное, рандомизированное исследование. На этапе формирования выборки, при обследовании пациенток обратившихся с жалобами на проявления климактерического синдрома в естественной постменопаузе, отметили, что лейомиома тела матки встречается в 1,6 раза чаще. (n=325) (Рисунок 17)

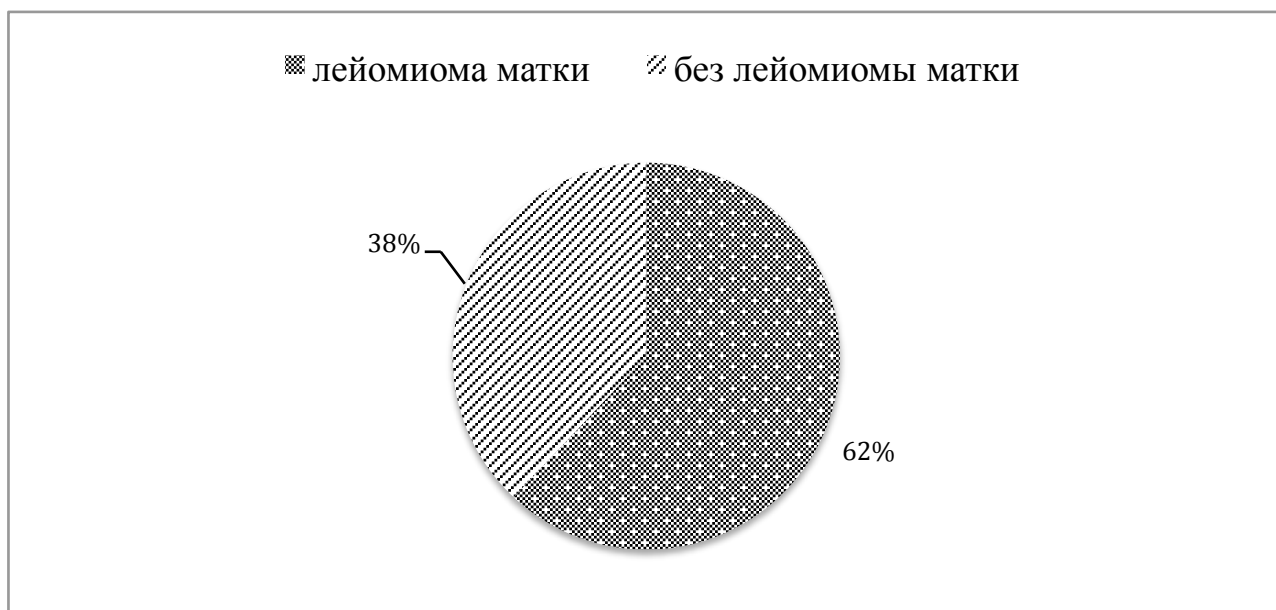


Рисунок 17 – Частота лейомиомы тела матки у женщин с климактерическим синдромом в естественной постменопаузе

Данную взаимосвязь можно объяснить следующим: лейомиома тела матки, возникшая в репродуктивный период или в перименопаузе, является проявлением дисрегуляции гормональных механизмов. Заболевание часто сочетается с ожирением, гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы, неврозами и с патологией молочных желез. Закономерно, что системные изменения в организме накапливаются с возрастом и реализуются в виде климактерического синдрома. Климактерический синдром – болезнь дезадаптации, которая нуждается в своевременной коррекции [54]. Пациентки с лейомиомой были разделены на группы в зависимости от получаемой дозировки препарата 17β эстрадиол/дроспиренон. Респондентки сравниваемых групп, были сопоставимы по основным возрастным характеристикам, данным акушерско-гинекологического анамнеза, методах ранее используемой контрацепции. У женщин в постменопаузе с лейомиомой матки наиболее часто в анамнезе отмечено нарушение полового цикла по типу метроррагии, что объяснимо наличием опухоли матки.

Пациентки, принимавшие МГТ, статистически достоверно отличались от пациенток 3 группы по уровню образования и занятостью на рабочем месте.

($p=0,02$). Эту неоднородность можно объяснить высокой социальной значимостью и большей информированностью о преимуществах МГТ данной категории пациенток.

Исследуемые группы были сопоставимы по наличию экстрагенитальной патологии. Достоверные отличия выявлены только по частоте сердечно-сосудистых заболеваний. В первой группе чаще встречались пациентки с гипертонической болезнью, экстрасистолической аритмией, гемодинамически незначимыми пороками сердца и нестенозирующим атеросклерозом, что не явились причиной отказа от МГТ.

При исходном сравнении узлов лейомиомы матки, чтобы не противоречить этической безопасности, применения гормональной терапии у пациенток с опухолями матки, размер узлов был определен до 3 см, количеством до 3 штук. Значимых различий между группами по расположению узлов лейомиомы матки не было. У подавляющего большинства обследованных женщин зарегистрированы исключительно интерстициальные узлы (4 типа по классификации FIGO). При проведении ультразвукового исследования особое внимание уделяли срединному маточному комплексу (М-ЭХО). В климактерии происходит постепенная атрофия функционального слоя, но базальный слой сохраняет гормональные рецепторы, обладает "памятью", пластичностью и регенеративными свойствами, то есть даже после наступления менопаузы остается «мишенью» для половых гормонов. Полость матки у обследуемых женщин в постменопаузе была представлена тонкой гиперэхогенной линией от 1 до 4 мм. Исходно медиана М-эхо составила 2 мм у женщин всех исследуемых групп. Существенных динамических изменений на протяжении 9 месяцев наблюдения не отметили.

Рассчитав и сравнив объем матки и узлов лейомиомы, получены данные о том, что СМГТ в различных дозах эстрогена не влияет на изменение объема миомы матки у женщин в постменопаузе, относительно группы контроля. Объем матки исходно составил 54,5(41÷69), 55(30÷66), 48(40÷63) соответственно группам. Переводя данные измерения на «практический язык» объективного осмотра, определялось незначительное увеличение матки, соответственно 5 неделям беременности. Объем миомы матки исходно в группах не имел статистических

различий и составлял 4,5 ($2 \div 6,9$), 4,5($2 \div 8$), 3,8 ($1,5 \div 6,5$) см³, соответственно группам. Статистически значимых изменений объема матки, узла лейомиомы между исходными данными и через 3 месяца наблюдения, и с 3-9 месяцев, а также между исходными данными и через 9 месяцев гормонотерапии в нашем исследовании не регистрировалось. Также, не было значимых эхографических изменений матки между группами с разной дозировкой МГТ и отказавшимися от приема МГТ.

По многочисленным исследованиям установлено, что рост миоматозных узлов напрямую зависит от увеличения кровотока в сосудистой системе матки. Кровоснабжение миоматозных узлов осуществляется из сосудов, представляющих собой ответвления маточных артерий [61, 62, 63]. Результаты гемодинамики в маточных артериях продемонстрировали отсутствие влияния СМГТ в различных дозировках у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки. Исследование гемодинамики самих маточных артерий малоинформативно, поскольку эти показатели существенно меняются только при миоме больших размеров [31]. Решающее значение имеет оценка внутриузлового кровотока. При ЦДК чаще видны сосуды, располагающиеся на периферии миоматозного узла, так как они являются продолжением аркуатных сосудов матки. В центральной части сосуды визуализируются в незначительном количестве [67]. У 60%(36) женщин в 1 и 2 группах и 58%(34) в третьей выявлен интранодулярный кровоток. У подавляющего большинства он носил слабоинтенсивный периферический характер. При применении низких доз МГТ зарегистрировано усиление васкуляризации (появление центрального кровотока) по данным цветового доплеровского картирования ($OP=1,4$) и снижение индекса резистентности артерий узла ($p=0,02$). Данные изменения гемодинамики характерны для пролиферирующей лейомиомы матки можно [15]. У пациенток второй группы, где использовалась ультранизкодозированная СМГТ таких изменений не было. Эти данные подтверждают дозозависимое влияние МГТ на лейомиому матки [111, 151]. Низкие дозы эстрогенов синергично сочетаются с низкими дозами прогестагенов. Этот подход позволяет минимизировать нежелательные явления, вызванные МГТ.

Изучаемая нами ультранизкодозированная комбинация 17 β эстрадиол/дроспиренон продемонстрировала хорошую эффективность для купирования умеренных приливов у женщин в постменопаузе, что согласуется с крупным рандомизированным исследованием, проведенным в США [98]. У женщин с естественной постменопаузой и лейомиомой матки, принимавших МГТ в различных дозах одинаково эффективно купируются вазомоторные и нейровегетативные проявления климактерического синдрома. Несмотря на доказанность последовательного снижения уровней прогестерона, эстрадиола и возрастания уровня гонадотропных гормонов в стадиях старения репродуктивной системы, мы определили концентрации данных гормонов в сыворотки крови у обследуемых женщин. Выявили, что у женщин в постменопаузе с климактерическим синдромом и лейомиомой матки небольших размеров при применении 17 β эстрадиол/дроспиренон в течение 9 месяцев, независимо от дозы компонентов уровни фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов снижаются в сыворотки крови в 1,5 раза, уровни эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови увеличиваются в 2,5 раза при использовании 17 β эстрадиол/дроспиренон в низкой дозе и 1,5 раза при использовании в ультранизкодозированной форме. Их синергичное действие обеспечивает эффективность МГТ. Изменения концентрации гормонов в сыворотке крови у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки при применении препаратов МГТ не выходило за рамки референсных значений для женщин постменопаузального периода. И, несмотря на темпы увеличения прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови, клинические проявления – купирование вазомоторных, психоэмоциональных и генитоуринарных проявлений, достоверно не отличались в группах с различной дозой эстрогена и гестагена в препарате МГТ.

Ранее считалось, что ультранизкие дозы дроспиренона не могут обеспечить гипотензивные и другие кардиометаболические эффекты [108]. По последним данным, раннее появление выраженных вазомоторных симптомов являются маркером повышенной «чувствительности» женщин к гормональной недостаточности и, следовательно, повышения риска сердечно-сосудистых

заболеваний, метаболических расстройств и диабета [65]. Учитывая данный факт, определена гипотеза обратного влияния: если ультранизкие дозы эффективно купируют приливы, значит они могут профилактировать ССЗ, метаболические расстройства и диабет. Данные нашего исследования подтверждают данное предположение и согласуются с крупными рандомизированными исследованиями [98, 133]. Прием СМГТ, независимо от дозы снижает артериальное давление, уровень глюкозы крови, общего холестерина и ЛПНП, что является профилактикой заболеваний сердечно сосудистой системы.

Данные о влиянии ультранизкодозированных препаратов МГТ на минеральную плотность костной ткани в настоящее время накапливаются [65, 175]. Применения 1 мг/сутки перорального эстрадиола и даже 0,25 мг/сутки перорального микронизированного 17 β -эстрадиола [148], 0,3 мг/сутки конъюгированных эстрогенов [155,141] достаточно для торможения потерь костной плотности и достоверной прибавки МПК в поясничном отделе позвоночника. Проведенное нами наблюдение демонстрирует отсутствие различий в показателях денситометрии между группами с различными дозировками МГТ. На основании положительной динамики МПКТ можно утверждать, что гормонотерапия независимо от дозировки, надежно предотвращает потери МПКТ и тормозит костную резорбцию у женщин в постменопаузе, достаточно эффективно защищает женщин менопаузального возраста, имеющих остеопению, от дальнейших потерь МПК, при этом не только останавливает потери МПК, но и создаёт запас прочности кости.

Лечение вагинальной атрофии, также не входит в число показаний для назначения ультранизкодозированного препарата 17 β эстрадиол/дроспирен комбинации. Однако, препарат продемонстрировал значимое снижение этих крайне неприятных проявлений у женщин в постменопаузе [98]. Эти данные согласуются с результатами нашего исследования. Применение комбинации 17 β эстрадиол/дроспирен положительно влияет на состояние слизистой уrogenитального тракта: снижается частота жалоб на сухость и диспареунию. Повышается ИВЗ, ИСВЭ, оптимизируется влагалищный биотоп и стрессовая инконтиненция. При использовании СМГТ эффект коррекции вагинальной атрофии развивается не сразу

[98]. В комбинации 1 мг E2/ 2 мг ДРСП симптомы регрессировали через 3 месяца, 0,5 мг E2/ 0,25 мг ДРСП спустя 6 месяцев приема препаратов. В обеих группах у 20% пациенток сохранялись жалобы на легкие или умеренные проявления вагинальной атрофии. Быстротой и большей эффективностью обусловлена предпочтительность местных лекарственных форм, содержащих эстриол (и не только), когда проблема изолирована. Когда же на первое место выходят выраженные и умеренные вазомоторные проявления, то пациентке лучше назначить СМГТ и объяснить, что урогенитальные проявления купируются несколько позже. По данным собственных наблюдений такой подход является экономически выгодным и удобным для пациентки (хотя это не входило в задачи исследования).

Согласно исследованию «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative – WHI), самыми серьезными рисками, связанными с комбинированной МГТ, являются рак молочной железы, инсульт и венозная тромбоэмболия. При использовании комбинаций эстрадиол/дроспиренон в низко -и ультранизкодозированной форме на протяжении 9 месяцев, этих состояний не было. Следует иметь в виду, что при применении МГТ возможны осложнения и неблагоприятные эффекты. Например, при заболеваниях ЖКТ возможно неполное всасывание препарата, требуются большие дозы для достижения эффекта. Оральные эстрогены подвергаются активному метаболизму в печени, а повышение концентрации эстрогенов в печени может стимулировать синтез различных биологических активных веществ (факторов свертывания крови, ангиотензина, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ)). Наиболее распространенные побочные эффекты МГТ: тошнота, пастозность, увеличение массы тела, головная боль, мигрени, спазмы в мышцах, холестаз и холелитиаз, обильное выделение цервикальной слизи, нагрубание молочных желез [72].

Частота побочных эффектов в нашем исследовании не превышала 20%: чаще всего беспокоила масталгия и нагрубание молочных желез, головная боль, увеличение вагинальной секреции. Данные побочные эффекты и нежелательные реакции, связанные с приемом МГТ, отмечались у пациенток периодически и

кратковременно, что не послужили поводом для отказа от дальнейшего лечения. На фоне ультранизкодозированной МГТ частота побочных эффектов ниже, что является более комплаентным при долгосрочной терапии.

Таким образом, «золотой стандарт» лечения симптомов гипоестрогении является менопаузальная гормональная терапия. Однако при относительных противопоказаниях, в частности лейомиома матки, немаловажную роль имеет персонифицированный подход для каждой пациентки, с учетом ее симптомов и специфических факторов риска. Различные комбинации обеспечивают специфические преимущества.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.

Наиболее эффективными направлениями с целью коррекции дефицита половых стероидов у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки является дальнейшее изучение патогенетических механизмов роста лейомиомы тела матки в постменопаузе, долгосрочное наблюдение за эффективностью и безопасностью применения ультранизкодозированных препаратов менопаузальной гормональной терапии, использование негормональных методов лечения климактерического синдрома у пациенток с лейомиомой матки, таких как селективные эстроген-рецепторные модуляторы нового поколения, нейропептиды.

ВЫВОДЫ

1. Вазомоторные, психоэмоциональные и урогенитальные проявления климактерического синдрома у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки соответствуют средней степени тяжести. Эндокринный статус характеризуется выраженным снижением эстрадиола и прогестерона, значительным повышением фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. У 40% пациенток выявлен вагинальный дисбиоз.

2. Размеры узлов лейомиомы матки 2-6 типов (по FIGO) и показатели доплерометрии в маточной артерии у женщин в постменопаузе не меняются на протяжении 9 месяцев применения 17β эстрадиол/дроспиренон. Однако в низкой дозе эстрогена и гестагена у 6% ($n=4$) пациенток усиливается интенсивность васкуляризации ($OP=1,4$) и снижается периферическое сосудистое сопротивление в интранодулярных сосудах лейомиомы матки у пациенток первой группы ($p=0,02$).

3. Вазомоторные и психоэмоциональные проявления климактерического синдрома у пациенток в постменопаузе с лейомиомой матки эффективно купируются препаратом (17β эстрадиол/дроспиренон) в течении 3-х месяцев использования, независимо от дозы компонентов ($OP=0,25$). Уровни фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов снижаются в сыворотки крови в 1,5 раза. Уровни эстрадиола и прогестерона увеличиваются в 2,5 раза при использовании низкодозированного препарата и 1,5 раза с ультранизкодозированным составом.

Менопаузальная гормональная терапия препаратом (17β эстрадиол/дроспиренон) положительно влияет на состояние слизистой оболочки урогенитального тракта. В течении 3 месяцев применения снижается частота жалоб на сухость во влагалище и дискомфорт при половом акте ($OP=0,42$), повышается индекс созревания вагинального эпителия ($OP=0,45$). Уменьшается стрессовая инконтиненция ($OP=0,3$). Возрастает нормоценоз по результатам вагинальной микроскопии ($OP=0,26$). При использовании препарата (17β эстрадиол/дроспиренон) в ультранизкой дозе компонентов эффект наступает на 6 месяцев позже.

4. Персонифицированный подход к применению системной менопаузальной терапии(17 β эстрадиол/дроспиренон) в постменопаузе у женщин с лейомиомой матки основывается на выборе дозировки препарата с учетом вида, размера и характера кровотока в узле лейомиомы матки и выраженности проявлений климактерического синдрома.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1) Перед назначением менопаузальной гормональной терапии рекомендуется пройти комплекс обследования в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации «Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте».
- 2) После проведения комплекса клинико-лабораторного и инструментального обследования, женщинам в постменопаузе с лейомиомой матки рекомендуется оценка степени тяжести климактерического синдрома, используя общепринятые шкалы-опросники и определение степени выраженности вагинальной атрофии, используя показатели индекса вагинального здоровья, индекса созревания вагинального эпителия.
- 3) Женщинам в постменопаузе с климактерическим синдромом средней и тяжелой степени при наличии лейомиомы матки небольших размеров целесообразен персонализированный подход к применению системной менопаузальной гормональной терапии, который основывается на выборе дозировки препарата с учетом вида, размера, характера кровотока узла лейомиомы матки и выраженности проявлений климактерического синдрома.
- 4) Пациентки в постменопаузе с лейомиомой матки, принимающие препараты системной менопаузальной гормональной терапии должны находиться на диспансерном наблюдении. Обязательными исследованиями следует считать: маммографическое исследование 1 раз в год, ультразвуковое исследование органов малого таза с доплерографией узла лейомиомы матки 1 раз в 6 месяцев. Рекомендуется оценка степени генитоуринарного синдрома 1 раз в 6 месяцев, оценка биохимических маркеров печени, липидограмма, денситометрия 1 раз в 12 месяцев.

Предложенный алгоритм диагностических мероприятий к применению системной менопаузальной гормональной терапии позволяет предотвратить рост узлов лейомиомы матки.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД – Артериальное давление
- АМГ – антимюллеров гормон
- АМК – аномальные маточные кровотечения
- АЛТ - аланинаминотрансфераза
- АСТ - аспартатаминотрансфераза
- ГАМП – гиперактивный мочевого пузырь
- ГСПГ- гликопротеид связывающий половые гормоны
- ГУС – генитоуринарный синдром
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДИ – доверительный интервал
- ДРСП - дроспиренон
- ЖКТ- желудочно- кишечный тракт
- ИВЗ - индекс вагинального здоровья
- ИЛ - интерлейкин
- ИМТ – индекс массы тела
- ИСВЭ – индекс созревания влагалищного эпителия
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП - липопротеиды низкой плотности
- ЛМГТ – локальная менопаузальная гормональная терапия
- МГТ – менопаузальная гормональная терапия
- МПКТ – минеральная плотность костной ткани
- ММС – менопаузальный метаболический синдром
- М-эхо – удвоенная толщина эндометрия
- ОР – относительный риск
- СМГТ – системная менопаузальная гормональная терапия
- САД – систолическое артериальное давление
- ССЗ –сердечно-сосудистые заболевания
- ТТГ – тиреотропный гормон
- УЗИ - ультразвуковое исследование

УЗДГ-ультразвуковая доплерография

ФНО – фактор некроза опухолей

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЦДК- цветное доплеровское картирование

ASC-US - atypical squamous cells of undetermined significance или атипичные клетки плоского эпителия неопределенного значения.

E2- эстрадиол

FIGO - International Federation of Gynecology and Obstetrics. Международная федерация акушеров гинекологов

L-SIL - (low grade squamous intraepithelial lesion) — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение легкой степени.

NILM – (Negative for intraepithelial lesion or malignancy) – отсутствие интраэпителиальных поражений

PI – пульсационный индекс

IR –индекс резистентности

STRAW - этапов старения репродуктивной системы женщин (Stages of Reproductive Aging Workshop)

V_{max} – систолическая скорость артериального кровотока

WHI - «Инициатива во имя здоровья женщин (Women's Health Initiative)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации / под ред. Г. М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1024 с.
2. Алтухова, О.Б. Роль полиморфизмов генов в формировании миомы матки у пациенток наследственной отягощенностью / О.Б. Алтухова, М.И. Чурносков // Российский иммунологический журнал. - 2012. №6. – С. 43-44.
3. Амирова, Ж.С. Особенности терапии нарушений мочеиспусканий у женщин в климактерии (обзор литературы) / Ж.С. Амирова, В.Е. Балан, Л.А. Ковалёва, К.В. Краснопольская // Фарматека. – 2015. – Т. 296, № 3. – С. 1–6.
4. Андреева, Е.Н. Эффективность использования низких доз дроспиренона и 17β - эстрадиола у женщин в постменопаузе (обзор литературы) / Е.Н. Андреева, О.Р. Григорян, Ю.С. Абсатарова // Гинекология.- 2012. -№1. - С. 34-40.
5. Апетов, С.С. Роль гестагенов в заместительной гормональной терапии. Нужны ли гестагены при хирургической менопаузе? / С.С. Апетов, С.Ю. Калиниченко, Л.Ю. Ворслов // Лечащий врач. – 2013. - №11. –С. 46-49.
6. Аполихина, И.А. Коррекция эстроген–дефицитных состояний у женщин с урогенитальными расстройствами / И.А. Аполихина, Е.Г. Сычёва // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 4. – С. 1-5.
7. Бабушкина, М.В. Современные возможности заместительной гормональной терапии в коррекции возрастных изменений кожи / М.В. Бабушкина, Р.М. Загртдинова, Т.Г. Емельянова // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. - 2013. -№ 3. - С. 80-82
8. Балан, В.Е. Гормональная терапия и рак молочной железы: хронология научных доказательств и причины необоснованного устойчивого страха (обзор литературы) / В.Е. Балан, Е.Н. Андреева, Л.М.Ильина // Проблемы репродукции. -2013.-№ 4.-С. 103-111.

9. Балан, В.Е. Кардиометаболические расстройства: менопаузальная гормонотерапия. /Л.М. Ильина, Е.В. Тихомирова, А.В. Царькова, И.Н. Лазарева // Гинекология.- 2017.- №19 -5. – С. 10–14.
10. Балан, В.Е. Возможности гормональной терапии урогенитальной атрофии у женщин. / В.Е. Балан, Л.В. Ковалева, Ж.С. Амирова, И.В. Рафаэлян // Акушерство и гинекология.- 2011.- №6 .- С.113-116.
11. Балан, В.Е. Урогенитальные расстройства в климактерии: особенности лечения. / В.Е. Балан, Л.В. Ковалева // Гинекология. -2015.-№1.- С. 81-84.
12. Балан, В.Е. Урогенитальные расстройства в климактерии (клиника, диагностика, заместительная гормональная терапия) : дис. ... д-ра мед. наук / В.Е. Балан. – Москва., 1998.– 305с.
13. Баранова, Е.И. Влияние заместительной терапии с дроспиреноном на структурно-функциональные параметры сердечно-сосудистой системы у женщин с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением в постменопаузе / Е.И. Баранова, О.О. Большакова, И. Е. Зазерская, Т. Х. Юсипова // Артериальная гипертензия.- 2015.-№ 4.- С. 372–377.
14. Батыршина, С. В. Кожа и женские половые гормоны. Влияние заместительной гормональной терапии на состояние кожи / С. В. Батыршина // Практическая медицина. – 2015. – № 1. – С. 11-15.
15. Буланов, М.Н. Ультразвуковая гинекология : курс лекций в трех томах / М.Н. Буланов. Том 1. – Москва : Видар, 2010. – 259 с.
16. Буянова, С.Н. Возможности современных УЗ-технологий в определении клинико-патогенетического варианта миомы. / С.Н. Буянова, Л.И. Титченко, И.П. Титченко // Российский вестник акушера-гинеколога. -2005.- №5. - С.36-38.
17. Ведение женщин в пери- и постменопаузе: практические рекомендации / Под ред. В.П. Сметник, Л.М. Ильиной. – М. : Ярославль : ООО «ИПК «Литера», 2010. – 221 с.

18. Вихляева, Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Е.М. Вихляева.- Москва : МЕДпресс-информ, 2004.- 400 с.
19. Всероссийская конференция по гинекологической эндокринологии и менопаузе с международным участием. Симпозиум компании «Эббот». Роль заместительной гормональной терапии в сохранении красоты и здоровья женщин зрелого возраста // Эффективная фармакотерапия. -2012. -№ 18. -С. 58-63.
20. Глазунова, А.В. Вагинальная атрофия: этиологические аспекты и современные подходы терапии. / А.В. Глазунова, С.В. Юренева // Лечащий врач.- 2014 .- №3.-С 57-61.
21. Глазунова, А. В. Клинико-патогенетическое обоснование ведения женщин с вагинальной атрофией в постменопаузе с учетом особенностей микробиоценоза влагалища и отдельных звеньев локального иммунитета: дис...канд. мед. наук. / А.В. Глазунова.-Москва., 2017.- 150 с.
22. Гаспарян, С.А. Влияние низких доз дроспиренона и 17 β -эстрадиола на коррекцию проявлений климактерического синдрома у женщин в постменопаузе / С.А. Гаспарян, Л.Д. Дросова, А.А. Хрипунова // Медицинский совет. - № 2. - 2017. - С. 82-86.
23. Демографический прогноз: Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс] // Официальная статистика.- 2016.-Режим доступа : www.gks.ru
24. Дерябина, Е.Г. Распространенность и структура тиреопатий после естественной и хирургической менопаузы у женщин 45–55 лет в регионе с легким дефицитом йода / Е.Г. Дерябина, Н.В. Башмакова // Уральский медицинский журнал.- 2008.-№ 12.-С. 24–27.
25. Диомидова, В.Н. Возможности комплексной эхографии в диагностике доброкачественных заболеваний матки и ее придатков / В.Н. Диомидова, О.В. Валеева, О.В., Захарова [и др.] // Вестник Чувашского университета. - 2013. - № 3.- С. 415-421.

26. Дыдыкина, И.С. Клинические рекомендации «Остеопороз. Диагностика, профилактика, лечение» -10 лет на службе охраны здоровья людей. / И.С. Дыдыкина, П.С., Дыдыкина, Ю.В. Муравьева // Практическая медицина. – 2015.- Том 2. -№3.- С. 100-104.
27. Ефименко, О.А. Современные подходы к лечению постменопаузального остеопороза / О.А. Ефименко, Т.Ф. Татарчук // Новости медицины и фармации.- 2013.- № 3.- С. 8-11.
28. Женщины и мужчины России. 2016: Стат.сб./ Ж56 Росстат. - М., 2016. – 208 с.
29. Зайдиева, Я. З. Гормональная терапия в климактерии: рекомендации для клинической практики. / Я.З. Зайдиева // Гинекология.- 2011.- Том13.-№ 3.- С.8-12.
30. Зайдиева, Я.З. Миома матки у женщин в постменопаузе: влияние гормонотерапии. / Я.З. Зайдиева, Н.А. Чечнева, О.С. Горенкова [и др.] // Проблемы репродукции.- 2015.- Том 21.- №3.- С. 114-119.
31. Зыкин, Б. И. Допплерография в гинекологии / Б. И. Зыкин, М. В. Медведев. - Москва : Реальное время, 2000. - 162 с.
- 32.Ивашкин,В.Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Е.К. Баранская [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.- 2016.- Том 26.- № 3.- С.64–80.
33. Калинин, С.Ю. Ожирение и сахарный диабет 2 типа у женщин: почему только диета не помогает? Роль менопаузальной гормональной терапии в комплексной терапии / С.Ю. Калинин, Л.О. Ворслов, М.И. Жиленко // Вопросы диетологии. - 2017.- Том 7. -№ 4.- С. 43-46.
34. Карева, Е.Н. Миома матки: современные аспекты фармакотерапии / Е.Н. Карева, И.Н. Кононова. Москва: МИА, 2017.- 450 с.
35. Касян, В.Н. Сексуальная дисфункция у женщин: какие гормоны виноваты? Дни

гормональной терапии в Калининграде. / В.Н. Касян // Consilium Medicum. -2015. - №6. - С. 16–27.

36. Кира, Е.Ф. Бактериальный вагиноз. / Е.Ф. Кира.- Москва : МИА; 2012. – 210 с.

37. Кисляк, О. А. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузальном периоде. / О.А. Кисляк, А. В. Стародубова // Consilium medicum .-2007. - № 9.- С. 21-26.

38. Ковалева, Л.А. Дополнительные возможности терапии климактерического синдрома / Л.А. Ковалева // Медицинский алфавит.- 2017. №3.- С. 42-47.

39. Коваленко, Л.В. Патогенетическое обоснование терапии метаболических нарушений у женщин на фоне дефицита эстрогенов / Л.В. Коваленко, Л.Д. Белоцерковцева, Е.В. Корнеева // Лечащий врач. – 2011. - №7. - С. 56.

40. Ковалькова, И.В. Профилактика и лечение эстрогендефицитных состояний у женщин в постменопаузе : дис. ...канд. мед. наук / И.В. Ковалькова .-Москва, 2010. - 157с.

41. Кузнецова, И. В. Заместительная гормональная терапия как средство первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний? / И.В. Кузнецова, В. Б. Мычка, М.Ю. Кириллова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. - 2012.- № 49.- С. 12-19.

42. Кузнецова, И.В. Роль местного использования эстриола в оптимизации исходов оперативного лечения опущения половых органов у пациенток в пери- и постменопаузе / И.В. Кузнецова, Ю.В. Чушков, А.И. Ищенко // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 19. – С. 2-6.

43. Кузнецова, Л. В. Влияние эстроген-гестагенной терапии на клинические проявления суставного синдрома у женщин в климактерическом периоде /Л.В. Кузнецова, Е. А. Павловская, И.Е. Зазерская // Фарматека. - 2016. - № 3. – С. 57–61.

44. Лалаян, Р.С. Генитоуринарный синдром и его медикаментозная коррекция / Р.С.

Лалаян, Ю.А. Петрова // Современные проблемы науки и образования.- 2017.- №2.- С.97

45. Лебедеко, Е.Ю. Консервативные подходы к коррекции постменопаузальных урогенитальных расстройств / Е.Ю. Лебедеко, А.Ф. Михельсон, А.А. Александрян // Акушерство и гинекология. – 2015.-№11.- С.38-34.

46. Ледина, А.В. Лечение атрофических вульвовагинитов у женщин в постменопаузе / А.В. Ледина, В.Н. Прилепская, М.Н. Костава, Н.М. Назарова // Гинекология. – 2012. – № 4. – С. 14-16.

47. Лицова, А.О. Роль естественных киллеров в патогенезе быстрого роста миомы матки, влияние агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов на их содержание и функциональное состояние : дис... канд. мед. наук / А.О. Лицова. – Иваново, 2013. – 143 с.

48. Леонова, З.А. Синтез и функции женских половых гормонов / З.А. Леонова, В.В. Флоренсов // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 117, № 2. – С. 10-12.

49. Мазитова, М.И. Дифференцированный подход к ведению пациенток с дисплазией шейки матки в постменопаузе / М. И. Мазитова // Здоровье Казахстана. - 2013. - № 1. - С.8-9.

50. Мадянов, И.В. Менопаузальная гормональная терапия при отдельных заболеваниях терапевтического профиля / В.И. Мадянов, Т.С. Мадянова //Лечащий врач. – 2018. – № 3. – С. 50-54.

51. Манухин, И.Б. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 2-е изд. - С 280.

52. Манухин, И.Б. Качество жизни и климактерий. Практические руководства / И.Б. Манухин, В.Г. Тактаров, С.В. Шмелева – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 2-е изд. - С 320.

53. Маринкин, И.О. Роль фактора роста эндотелия сосудов в прогрессировании лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста / И.О. Маринкин, С.В. Айдагулова, Ю.В. Зенина // Рос. вестн. акушера- гинеколога. - 2016. - №6. - С. 4-8.
54. Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте : клинические рекомендации (протокол лечения). – Москва, 2016. – 55 с.
55. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация : Федеральные клинические рекомендации (протокол лечения). – Москва, 2015. - Медиа-сфера. - С. 48.
56. Можейко, Л.Ф. Современные аспекты этиопатогенеза и классификации миомы матки / Л.Ф. Можейко, М.Л. Лапотко, В.О. Карбонович // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013. - №25. – С. 56-61.
57. Можейко, Л. Ф. Современный взгляд на этиопатогенез миомы матки / Л.Ф. Можейко, К. В. Белонович // Медицинский журнал. -2014. - № 3. – С. 19-22.
58. Мычка, В. Б. Женщина на амбулаторном приеме: что должен знать терапевт? / В. Б. Мычка, С. Н. Толстов, Ю. В. Прохорова // Амбулаторный прием. – 2014. – № 5 (9). – С. 67-75.
59. Мычка, В.Б. Современные возможности лечения больных с метаболическим синдромом — фокус на эндотелий / В. Б. Мычка // Российский кардиологический журнал. - 2014. - №3. – С. 107-130.
60. Овсянникова, Т.В. Индивидуальный выбор менопаузальной гормональной терапии / Т.В. Овсянникова, И.А. Куликов // Гинекология. - 2016. - №18 (4). – С. 59–62.
61. Озерская, И.А. Эхография в гинекологии. Учебное пособие. Изд. 2 –е. / И.А. Озерская. – Москва : Видар-М, 2013.- 259 с.
62. Олейник, Н.С. Особенности доплерометрии при миоме матки / Н.С. Олейник // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. - №15(2). – С. 237-238.
63. Основы ультразвукового исследования в гинекологии. Практическое пособие для

врачей / М.В. Медведев, Н.Г. Михеева, Г.Г. Рудько [и др.] - Москва : Реал-Тайм, 2010. - 104 с.

64 Остеопороз : клинические рекомендации. – Москва, 2016. - ГЭОТАР-Медиа. - С 272.

65. Отчет: о заседании экспертного совета, посвященного выходу ультранизкодозированного препарата для менопаузальной гормональной терапии (0,5 мг эстрадиола/ 0,25 мг дроспиренона) на российский рынок. – 2014. – Канкун.

66. Пасман, Н.М. Дроспиренон – гестаген XXI века с антиминералкортикоидной активностью / Н.М. Пасман // Гинекология. - 2004. -Т.6. -№2. - С.92-96.

67. Петракова С. А. Роль ультразвукового исследования в диагностике миомы матки / С. А. Петракова, М. В. Мгелиашвили // Российский вестн. акушера-гинеколога. - 2009. - № 2. -С. 35-38.

68. Попов, А. А. Соматическая патология у женщин в климактерии: клиничко-функциональные, психологические и организационно-методические аспекты: дисс. ... док. мед. наук : – Екатеринбург, 2009. – 187 с.

69. Подзолкова, Н.М. Гормональная терапия в пери- и постменопаузе / Н.М. Подзолкова, И.В. Кузнецова, В.В. Коренная. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С. 69-70.

70. Прилепская, В.Н. Клиническая гинекология: избранные лекции / В.Н. Прилепская. – Москва : МЕДпресс-Информ, 2008. – 280 с.

71. Прилепская, В.Н. Эстриол (локальные и системные формы) в лечении атрофического вульвовагинита / В.Н. Прилепская, А.В. Ледина // Гинекология. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 3-6.

72. Прилепская, В.Н. Климактерический синдром: инновации в менопаузальной терапии / В.Н. Прилепская // Русский медицинский журнал. - №2. – 2017.- С.105-108.

73. Радзинский, В.Е. Современный подход к терапии и профилактике метаболических нарушений, связанных с хирургической менопаузой / В.Е.

Радзинский, М.Б. Хамошина, Г.Г. Мельникова // Доктор. Ру. - 2009. -№6. - С. 21–27.

74. Репина, М.А. Проблемы менопаузального перехода: низкодозированная заместительная гормональная терапия микронизированным эстрадиолом в сочетании с дидрогестероном / М.А. Репина // Фарматека.- 2008.- № 14.- С. 39-44.

75. Риз, М. Менопауза : пер. с англ. В. В. Пожарского ; под ред. В. П. Сметник. / М. Риз, Дж. Стивенсон, С. Хоуп [и др.]. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 240 с.

76. Роговская, С.И. Шейка матки, влагалище, вульва: физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция / С.И.Роговская, Е.В. Липова. — Москва : Издательство журнала Status praesens; 2014.

77. Савельева, Г. М. Гиперпластические процессы эндометрия в пре- и постменопаузе. Методы терапии / Г. М. Савельева, В. Г. Бреусенко, Ю. А. Голова [и др.] // Онкогинекология. - №1. - 2012 .- С.43-46

78. Савельева, Г, М. Гинекология: учебник для вузов / Г.М. Савельева, В. Г. — Москва: ГЭОТАР-Медиа. - 2012 г. -700 с.

79. Сметник, В.П. Частота применения менопаузальной гормональной терапии в некоторых регионах России : Дни гормональной терапии в Калининграде. / В.П. Сметник // Consilium Medicum. – 2015.- № 17 (6). - С. 16–27

80 . Сметник, В.П. Неоперативная гинекология / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. — Москва : МИА, 2009. - 591 с.

81. Сметник, В. П. Кость как орган-мишень для половых гормонов / Сметник В.П. // Гинекология. – 2015. – № 2. – С. 99.

82. Сочетанные доброкачественные заболевания матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Клинические рекомендации по ведению больных / Под ред. Л. В. Адамян. - М. : 2015.

83. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: 22-е изд., перераб. испр. и допол. – Москва : АстраФармСервис, 2016.

84. Субханкулова, А. Ф. Роль менопаузальной гормонотерапии в лечении артериальной гипертензии / А.Ф. Субханкулова, Н. С. Волчкова // Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема. -Сборник тезисов XIII Всероссийского конгресса. 2017. С. 52.
85. Тихомиров, А.Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения / А.Л. Тихомиров.-Москва : Медицина, 2013. – 300с.
86. Тихомиров, А.Л. Современное медикаментозное лечение миомы матки – возможность избежать гистерэктомии и ее негативных последствий / А.Л. Тихомиров // Медицинский алфавит. - 2017. - №2. – С. 17 – 22.
87. Толстов, С. Н. Кардиометаболические факторы риска у женщин климактерического периода, возможности коррекции выявленных нарушений / С.Н. Толстов, И. А. Салов, А. П. Ребров // Дневник казанской школы. – 2017.- № 2 (16).- С. 25–32.
88. Тумилович, Л.Г. Справочник гинеколога – эндокринолога / Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. - Москва : Практическая медицина. - 2014. –№ 20. - С.119.
89. Харибаева, Ю.В. Возможности менопаузальной гормональной терапии в коррекции метаболических нарушений и ангиопротекции у женщин в постменопаузе / Ю.В. Харибаева, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк // Российский кардиологический журнал. - 2016. - №4 (132). - С. 70-75.
90. Хашченко, Е.П. Сексуальное функционирование женщин в браке в разные возрастные периоды. «Личность, семья и общество: вопросы педагогики и психологии»: материалы XXXI международной заочной научно-практической конференции / Е.П. Хашченко.- Новосибирск : «СибАК», -2013. -128 с.
91. Шишкова, В.Н. Проблемы старения и заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе / В.Н. Шишкова // Российский вестник акушера-гинеколога. - №2.- 2013. - С. 42-47.

92. Штох, Е.А. Клинико-эхографические параллели у пациенток репродуктивного возраста с миомой матки : дисс...канд.мед.наук / Штох Е.А. – Красноярск, 2017. - 150с.
93. Юренева, С.В. Ведение женщин в постменопаузе: на что опираться врачу в клинической практике? / С.В. Юренева, Л.М. Ильина // Медицинский совет. - № 9. - 2014. - С.2-7.
94. Юренева, С.В. Ведение женщин с менопаузальными расстройствами: учебное пособие / С.В. Юренева, Е.И. Ермакова С.В. Павлович Москва : ГЕОТАР-Медиа. – 2016.- С. 23–26
95. Юренева, С.В. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть 1. Эндокринные и клинические характеристики стадий репродуктивного старения женщин / С.В. Юренева, Л.М. Ильина, В.П. Сметник // Акушерство и гинекология. – 2014. - №3. - С. 21-27.
96. ACOG Practice Bulletin № 141: Management of Menopausal Symptoms. // Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 123. –P. 202–216.
97. Al-Baghdadi, O. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview / O. Al-Baghdadi, A. A. Ewies // Climacteric J. Int. Menopause Soc. - 2009. -Vol. 12. №2. - P. 91–105.
98. Archer, D.F. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17 β -estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women / D.F. Archer, T.H. Schmelter, M. Schaefer [et al.] // Menopause. – 2014. – Vol.21,№3. – P. 227-235.
99. Avis, N. E. The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition / N.E. Avis , S.L. Crawford , G.Greenale [et al.] // JAMA Intern Med. -2015.- Vol.16
100. Baber, R. IMS recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health / R. Baber, N. Panay, N. Fenton // Climacteric . – 2016.- Vol. 19.- №2. –P. 109-150.

101. Bachmann, G. Clinical manifestations and diagnosis of vaginal atrophy / G. Bachmann, R. Santen // UpToDate – 2009.
102. Barlow, D. H. Urogenital ageing and its effect on sexual health in older British women / D. H. Barlow, L. D. Cardozo, R. M. Francis [et al.] // Br. J. Obstet. Gynaecol. - 1997.- Vol.104. — P. 87–91.
103. Basaran, M. Characteristics of external genitalia in pre- and postmenopausal women. / M. Basaran [et al.] // Climacteric. – 2008. – Vol. 11, № 5.– P. 416–437.
104. Borgo, M.V. Hormonal therapy with estradiol and drospirenone improves endothelium-dependent vasodilation in the coronary bed of ovariectomized spontaneously hypertensive rats / M.V. Borgo, E.R., Claudio, F.B. Silva // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. - 2016. – Vol.49,№1. – P. 47-52.
105. Bromberger, J.T. Mood and menopause: Findings from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over ten years / J. T. Bromberger, H.M. Kravitz // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. – 2011. – Vol. 38,№3. – P. 609–25.
106. Bulun, S.E. Uterine fibroids / S.E. Bulun // N. Engl. J. Med. -2013. –Vol.369.- P.14.
107. Calleja-Agius, J. The urogenital system and the menopause / J. Calleja-Agius, M. P. Brincat // Climacteric. – 2015. – Vol. 18, № 1. – P. 18–40.
108. Caprio, M. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome / M. Caprio, A. Antelmi, G. Chetrite [et al.] // Endocrinology. – 2011. - Vol.152,№1. – P. 113–125.
109. Ceylan, B. Menopausal symptoms and quality of life in Turkish women in the climacteric period / B. Ceylan, N. Ozerdoğan // Climacteric. - 2014. -№1. - P. 1–18.
110. Ciavattini, A. Uterine Fibroids: Pathogenesis and Interactions with Endometrium and Endomyometrial Junction. Obstet Gynecol Int. / A.Ciavattini, J. Giuseppe, P. Storton [et al.]. – 2013.-№1. – P.1-11.

111. Chang, I. Effects of Menopausal Hormone Therapy on Uterine Myoma in Menopausal Women /I. Chang, G. Hong, Y. Oh // Journal of Menopausal Medicine . - 2013. – Vol.19, №3. – P. 123-129.
112. Chen, G.D. Estrogen receptor alpha and beta expression in the vaginal walls and uterosacral ligaments of premenopausal and postmenopausal women. / G. D. Chen [et al.] // Fertil. Steril. – 1999. – Vol. 71, № 6–P. 1099–1201.
113. Colacurci, N. Effects of hormone replacement therapy on postmenopausal uterine myoma / N. Colacurci, P.Franciscis, L. Cobellis // Maturitas. – 2000. –Vol. 35, №2. – P. 167-173.
114. Courtin, A. Glucocorticoid receptor activity discriminates between progesterone and medroxyprogesterone acetate effects in breast cells / A. Courtin, L, Communal, M. Vilasco [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. -2012. –Vol. 131. – P. 49–63.
115. Douchi, T. Relationship of ultrasonographic endometrial thickness and uterine size to bone mineral density in postmenopausal women / T. Douchi, M. Ijuin, T. Ijuin // Maturitas. – 2004. – Vol. 48,№3. – P. 219-223.
116. Duhan, N. Role of the aromatase inhibitor letrozole in the management of uterine leiomyomas in premenopausal women / N. Duhan, S. Madaan, J. Sen // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. -2013. – Vol.171,№ 2. – P. 329-332.
117. Duprez, D. Prehypertension and the Cardiometabolic Syndrome. Pathological and Clinical Consequences. Expert Rev / D. Duprez, A. Toleuova // Cardiovasc Ther. – 2013. –Vol.11, №12. – P. 1725-1733.
118. Eckel, R.H. Guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / R.H. Eckel, J.M. Jakicic, J.D. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. -2013. –Vol.12. – P. 17-33.
119. Edwards, D. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? / D. Edwards, N. Panay //Climacteric. – 2016. - Vol. 19, №. 2. - P.151–161.
120. Fleischer, R. Pathophysiology of fibroid disease: angiogenesis and regulation of

smooth muscle proliferation /R. Fleischer, G. Weston, B. Vollenhoven [et al.] // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2008. – Vol. 22, №4. – P. 603-614.

121. Freeman, E.W. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort / E.W. Freeman, M.D. Sammel, R.J. Sanders // Menopause. – 2014. – Vol. 21, №4. – P. 339–346.

122. Gebhart, J.B. Expression of estrogen receptor isoforms alpha and beta messenger RNA in vaginal tissue of premenopausal and postmenopausal women / J. B. Gebhart [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol.185, № 6.– 1325. – P. 30–31.

123. Geerlings, S.E. Prevention of recurrent urinary tract infections in women: antimicrobial and nonantimicrobial strategies /S.E. Geerlings, M.A. Beerepoot, J.M. Prins [et al.] // Infect. Dis. Clin. North Am. - 2014. - Vol. 28, № 1. P. 135–147.

124. Genazzani, A. R. One-year randomized study of the endometrial safety and bleeding pattern of 0.25 mg drospirenone/0.5 mg 17 β -estradiol in postmenopausal women / A. R. Genazzani, T. Schmelter, M. Schaefer // Climacteric. – 2013. – Vol. 16. – P. 490-498.

125. Genazzani, A.R. Effect of 1-year, low-dose DHEA therapy on climacteric symptoms and female sexuality / A.R. Genazzani, M. Stomati, V. Valentino [et al.] // Climacteric. – 2011. – Vol. 14. – P. 661-8.

126. Gerlinger, C. An empirically validated responder definition for the reduction of moderate to severe hot flushes in postmenopausal women / C. Gerlinger, K. Gude, F. Hiemeyer [et al.] // Menopause. – 2012. – Vol. 19,№ 7. – P. 799-803.

127. Grammati, S. Diagnosis and management of menopause: summary of NICE guidance / S. Grammati, D. Melanie, L. Mary Ann // BMJ. – 2015. – Vol. 351. - P. 1230-153.

128. Greenblum, C.A. Midlife women: symptoms associated with menopause transition and early postmenopause and quality of life / C. A. Greenblum, M.A. Rowe, D.F. Neff D.F. [et al.] // Menopause. – 2013. – Vol. 20(1). –P. 22–7.

129. Gregorios, O. Long-term effects of Tibolone on postmenopausal women with uterine myoma / O. Gregorios, S. Koidaris, D. Botsis [et al.] // *Maturitas*. – 2001. – Vol.40 (1). – P.95-99.
130. Greene, J.G. Constructing a standard climacteric scale / J.G. Greene // *Maturitas*. – 1998. – Vol. 29. – P. 25-31.
131. Harlow, S.D. STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging / S.D. Harlow, M. Gass, J. E. Hall [et al.] // *Menopause*. – 2012. – Vol. 19, № 4. – P. 387–95.
132. Heinemann, K. The Safety of Oral Hormone Replacement Therapy: Final Results from the EURAS-HRT Study. / K. Heinemann, A. Assmann, J. Dinger // *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*. – 2012. – Vol. 21, № 3. P. 36.
133. Hodis, H.N. ELITE -Does the trial outcome confirm or refute the timing hypothesis of hormone therapy? Presented at the 14th World congress on Menopause. – 2014. - Cancun, Mexico.
134. Horak, P. Effect of a Selective Progesterone Receptor Modulator on Induction of Apoptosis in Uterine Fibroids In Vivo /P. Horak, M. Mara, H. Dunder [et al.] // *International Journal of Endocrinology*. -2012. – Vol.2012. – P. 1687.
135. Hysterectomy NHS Choices. <http://www.nhs.uk/conditions/hysterectomy/Pages/Introduction.aspx> (2014). Accessed 24 Apr 2014.
136. Jaisamrarn, U. Ultra-low-dose estriol and lactobacilli in the local treatment of postmenopausal vaginal atrophy / U. Jaisamrarn [et al.] // *Climacteric*. – 2013. – Vol. 16, № 3– P. 347–355c.
137. Key, T. J. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies / T. J. Key, P. N.Appleby, G. K. Reeves [et al.] // *Br J Cancer*. – 2011. – Vol.105, №5. –P.709–722.
138. Khan, Z. Benign Uterine Diseases / Z. Khan, E. Stewart // *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology (Seventh Edition)*.- 2014. – P. 586-603.

139. Khullar, V. Mixed incontinence: current evidence and future perspectives. / V. Khullar, L. Cardozo, R. Dmochowski // *Neurourol. Urodyn.* – 2010. – Vol.29, № 4. – P. 618–640.
140. Kuhl, H. Pharmacology of estrogen and progestins: influence of different routes of Administration / H. Kuhl // *Climacteric.* – 2005. – Vol. 8. – P. 43-50.
141. Lindsay, R. Bone response to treatment with lower doses of conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate in early postmenopausal women / R. Lindsay, J. C. Gallagher, M. Kleerekoper [et al.] // *Osteoporos Int.* — 2005 — Vol. 16, № 4. — P. 372–379.
142. Makker, A. Uterine leiomyomas: effects on architectural, cellular, and molecular determinants of endometrial receptivity / A. Makker, M. Goel // *Reprod. Sci.* -2013. – Vol.6, № 20. –P.631-638.
143. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society // *Menopause.* – 2013. – Vol. 20, № 9– P. 888-902–4.
144. Manson, J.E. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. / J.E. Manson, R.N. Chlebowski, M.L. Stefanick [et al.] // *JAMA.* – 2013. – Vol. 310. – P. 1353–1368.
145. Marret, H. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines / H. Marret, X. Fritel, L. Ouldamer [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2012. – Vol. 165, № 2. – P. 156-164.
146. Mishra, G.D. Using longitudinal profiles to characterize women's symptoms through midlife: results from a large prospective study / G.D. Mishra, A.J. Dobson // *Menopause.* – 2012. –Vol. 19. - P. 549–555.
147. Nappi, R.E. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) - results from an international survey. / R. E. Nappi, M. Kokot-Kierepa // *Climacteric* – 2012. – Vol. 15,

№ 1– P. 36–44.

148. North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society // *Menopause*. — 2006 — Vol. 13(3). — P. 340–367.

149. Oh, S. Uterine Lipoleiomyoma in Peri or Postmenopausal Women / S. Oh, Y. Cho, M. Han // *Journal of Menopausal Medicine*. – 2015. – Vol. 1, №5. – P. 165-170.

150. Paney, N. The «window of opportunity» □ should we be taking it? / N. Paney, A. Fenton // *Climacteric*. -2014. – Vol. 17. –P. 211-212.

151. Pérez-López, F.R. EMAS position statement: management of uterine fibroids. / F.R. Pérez-López, L. Ornat, I. Ceausu [et al.] // *Maturitas*. – 2014. – Vol. 79. – P. 106–116.

152. Phytoestrogens as alternative hormone replacement therapy in menopause: What is real, what is unknown / A.C. Moreira, A.M. Silva, M.S. Santos, V.A. Sardao // *J. Steroid BiochemMol.Biol.* - 2014. Vol. 21. - P. 61-71.

153. Polatty, F. Uterine myoma in postmenopause: a comparison between two therapeutic schedules of HRT / F. Polatty, F. Viasso F, R. Colleoni [et al.] // *Maturitas*. – 2000. – Vol. 37, №1. – P. 27-32.

154. Pomalar, G.K. The quality of life during and after menopause among rural women / G.K. Pomalar, B. Arounassalame // *J. Clin. Diagn. Res.* -2013. -Vol. 7 №1. - P. 135–139.

155. Popp, A.W. Prevention of postmenopausal bone loss with long-cycle hormone replacement therapy / A. W. Popp, C. Bodmer, C. Senn C. [et al.] // *Maturitas*. — 2006 —Vol. 53(2). — P. 191–200.

156. Rhoda, H. American Association of clinical endocrinologists and American college of Endocrinology position statement on menopause. / H. Rhoda, M. Cobin, MACE, E. Neil [et al.] // *Endocrine Practice*. -2017. – Vol.7. –P. 23.

157. Rossouw, J.E. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease

by age and years since menopause /J.E. Rossouw, R. L. Prentice, J.E. Manson [et al.] // J.A.M.A. -2007. – Vol.297. –P. 1465-77.

158. Saldana, T.M. Self-reported family history of leiomyoma: not a reliable marker of high risk / T.M. Saldana, M. Moshesh, D. Baird // Ann. Epidemiol. – 2013. – Vol.23, №5. – P. 286–290.

159. Shufelt, C. L. Hormone therapy dose, formulation, route of delivery, and risk of cardiovascular events in women: findings from the Women's Health Initiative Observational Study / C.L. Shufelt, C. N. Merz, R.L. [et al.] // Menopause. – 2014. – Vol. 21.-P. 260–266.

160. Simon, J.A. Vaginal health in the United States / J. A. Simon [et al.] // Menopause – 2013. 149 – Vol. 20, № 10– P. 1043–1048.

161. Sinha, A. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. / A. Sinha, A. A. A. Ewies // Climacteric – 2013. – Vol. 16, № 3– P. 305–317.

162. Sogc clinical practice guideline. The Management of Uterine Leiomyomas. // J Obstet Gynaecol. -2015. – Vol. 37, № 2. – P.157–178.

163. Sommer, E. Effects of obesity and hormone therapy on surgically-confirmed fibroids in postmenopausal women / E. Sommer, A. Balkwill, G. Reeves G. [et al.] // Eur J Epidemiol. – 2015. – Vol. 30, № 6. – P. 493–499.

164. Song, H. Aromatase inhibitors for uterine fibroids // H. Song, D. Lu , K. Navaratnam, G. Shi // Cochrane Database Syst Rev. – 2013.- Vol. 10

165. Sowers, M.R. Follicle stimulating hormone and its rate of change in defining menopause transition stages / M.R. Sowers, H. Zheng, D. McConnell // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93, №10. – P. 3958–64.

166. Stanczyk, F. Z. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects / F.Z. Stanczyk, J.P. Hapgood, S. Winer [et al.] // Endocrine reviews. – 2012. - Vol.34, № 2. P.

171-208.

167. Stevenson, J. C. Oral ultra-low dose continuous com-bined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17 β oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. / J. C. Stevenson, G. Durand, E. Kahler [et al.] // *Maturitas*. – 2010. – Vol. 67. – P. 227-32.

168. Stuenkel, C.A. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / C.A. Stuenkel [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* -2015. – Vol. 100, № 11. – P. 3975–4011.

169. Sturdee, D.W. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. / D. W. Sturdee, N. Panay, International Menopause Society Writing Group // *Climacteric* – 2010. – Vol. 13, № 6– P. 509–531.

170. Sumitani, H. In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism / H. Sumitani, M. Shozu, T. Segawa // *Endocrinology*. – 2000. – Vol. 141, № 10. – P. 3852 -3861.

171. Tanko, L. B. Effects of 17 β -estradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in postmenopausal women / L. B. Tanko, C. Christiansen // *J Internal Med.* – 2005. - Vol. 258. –P. 544-55.

172. Tehrani, F.R. Modeling age at menopause using serum concentration of Anti-Mullerian Hormone / F.R. Tehrani, M. Solaymani-Dodaran, M. Tohidi // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98, №2. – P. 729–35.

173. Terada, T. Giant subserosal lipoleiomyomas of the uterine cervix and corpus: A report of 2 cases / T. Terada // *Appl. Immunohistochem Mol. Morphol.* -2015. –Vol.23, №2. – P.1-3.

174. The North American Menopause Society. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society // *Menopause*. – 2012. –Vol. 19. – 257p.

175. Villiers, T.J. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy / T. J. Villiers, J. E. Hall, J. V. Pinkerton [et al.] // *Maturitas*. – 2016. – Vol. 91, № 2. – P. 153–155.
176. Wu, X. Molecular mechanisms involved in the growth of human uterine leiomyoma / X. Wu. - Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, 2002. – P. 1-32.
177. Xu, Q. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates vascular endothelial growth factor, adrenomedullin and their receptors and modulates progesterone receptor content in cultured human uterine leiomyoma cells / Q. Xu // *Human Reproduction* - 2006. –Vol. 21, № 9. P. 2408–2416.

Международная классификация кольпоскопических терминов, одобренная в Рио-де-Жанейро, 2011

Общие положения

— Адекватная/неадекватная картина (с указанием причины, например, объективная оценка цервикса затруднена из-за воспаления, кровотечения, рубцовых изменений и т.д.)

— Граница между многослойным плоским и цилиндрическим эпителием: визуализируется полностью; частично; не визуализируется

— Зона трансформации: тип I, II, III

Нормальные кольпоскопические картины

— Многослойный плоский эпителий:

зрелый

атрофический

— Цилиндрический эпителий:

эктопия

— Метапластический эпителий:

наботовы кисты

открытые железы (крипты)

— Децидуоз (при беременности)

Аномальные кольпоскопические картины

Общие принципы

Локализация поражения: в пределах или вне зоны трансформации; соответствие с циферблатом

Размеры области поражения: в процентном соотношении с цервиксом

Степень I (слабовыраженное поражение)

Тонкий ацетобелый эпителий с неровными

нечеткими краями

— Нежная мозаика

— Нежная пунктация

Степень II (выраженное поражение)

— Плотный ацетобелый эпителий с четкими контурами

— Ацетобелый ободок вокруг открытых желез (крипт)

— Грубая мозаика

— Грубая пунктация

— Внутри поражения — контуры более плотного ацетобелого участка

Неспецифические признаки

— Лейкоплакия (кератоз, гиперкератоз)

— Эрозия

— Окрашивание раствором Люголя (проба Шиллера): йодположительное/йоднегативное

Подозрение на инвазию

Атипические сосуды

Дополнительные признаки: «ломкие» сосуды; неровная поверхность; экзофитное поражение; области некроза, изъязвления

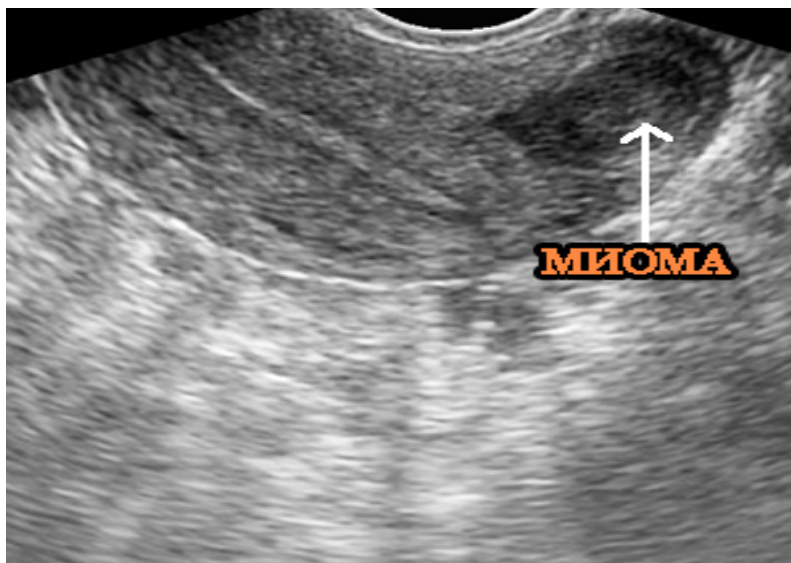
Другие кольпоскопические картины

- Врожденная зона трансформации
- Стеноз
- Кондиломы
- Врожденные аномалии
- Полипы
- Последствия ранее проведенного лечения
- Воспаление
- Эндометриоз

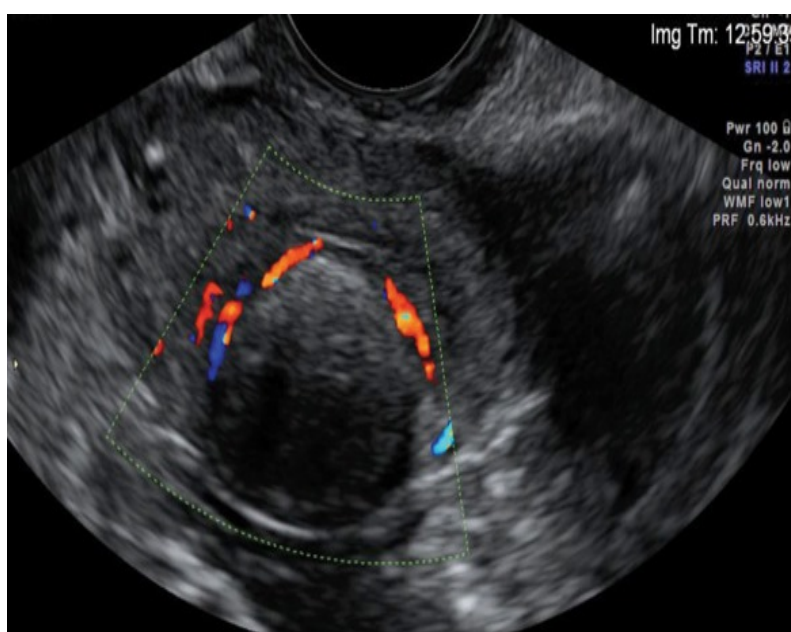
Терминологическая система Бетесда, 2001

NIL	Negative for intraepithelial lesion or malignancy	Отсутствие интраэпителиальных изменений или злокачественной опухоли
ASC	Atypical squamous cells	Атипичные клетки плоского эпителия
ASC-US	Atypical squamous cells of undertermined significance	Атипичные клетки плоского эпителия неясного значения
ASC-H	Atypical squamous cells cannot exclude HSIL	Атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить высокую степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения
CIN I, II, III	Cervical intraepithelial neoplasia grade I, II or III	Цервикальная интраэпителиальная неоплазия I, II или III степ.
CIS	Carcinoma <i>in situ</i>	Карцинома <i>in situ</i>
SIL	Squamous intraepithelial lesion	Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение
HSIL	High grade squamous intraepithelial lesion	Высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения
LSIL	Low grade squamous intraepithelial lesion	Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения
AGC	Atypical glandular cells	Атипичные железистые клетки
AGC, favor neoplastic	Atypical glandular cells, favor neoplastic	Атипичные железистые клетки, похожие на неопластичные
AGUS-NOS	Atypical glandular cells of undertermined significance not otherwise specified	Атипичные железистые клетки неясного значения, неопределенные
AIS	Adenocarcinoma <i>in situ</i>	Аденокарцинома <i>in situ</i>

Допплерография при лейомиоме матки.



Продольное трансвагинальное сканирование. Небольшой интрамуральный аваскулярный узел (4 тип по классификации FIGO). Кровоток в режиме ЦДК не определяется.



Поперечное трансвагинальное сканирование. Цветовая доплерография. Небольшая интрамуральная лейомиома матки по задней стенке (5 тип по классификации FIGO). Кровоток определяется только по контуру узла. $V_{max}=10\text{см/с}$, $IR=0,65$



Продольное трансвагинальное сканирование. Небольшой интрамуральный узел лейомиомы. (5 тип по классификации FIGO) Энергетическая доплерография. Кровоток определяется в центральных отделах узла и окружающем узел миометрии. $V_{max}=11\text{ см/с}$, $IR=0,5$

Классификация миомы (FIGO, 2011)

	Суб-мукозная	0	Узел на ножке полностью в полости матки
		1	<50% узла расположено интрамурально
		2	≥50% узла расположено интрамурально
	Другие	3	100% интрамурально, но контактирует с эндометрием
		4	Интрамуральный узел
		5	Субсерозный ≥50% интрамуральный
		6	Субсерозный <50% интрамуральный
		7	Субсерозный на ножке
		8	Другие (например, шейный узел, паразитарные образования и др.).
Гибридная лейомиома (включает эндометрий и серозную оболочку)	В этом случае две цифры указываются через дефис. При этом первая цифра соответствует отношению узла к эндометрию, вторая — отношению узла к серозной оболочке.		
	2–5	Узел расположен субмукозно и субсерозно. Субмукозно выступает менее половины диаметра узла и субсерозно выступает менее половины диаметра узла.	

Рис. 2. Субклассификация лейомиомы

Приложение 5

Менархе ↓					ПМ(О) ↓					
Стадия	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Терминология	Репродуктивный период				Менопаузальный переход		Постменопауза			
Фазы	Ранняя	Расцвет	Поздняя		Ранняя	Поздняя	Ранняя		Поздняя	
					Перименопауза					
Продолжительность	Различная				Различная	1-3 года	2 года (1 + 1)		3-6 лет	Остальной период жизни
Основные критерии										
Менструальный цикл	Различный или регулярный характер	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения по обильности / продолжительности	Различная продолжительность, стабильные (от 7 дней и выше) колебания по продолжительности	Продолжительность аменореи от 60 дней и более				

					тельности последова тельных циклов				
Подтверждающие критерии									
Эндокринные ФСГ АМГ Ингибин В			Низкий Низкий	Различ* Низкий Низкий	↑Различ* Низкий Низкий	↑>25 МЕ/л** Низкий Низкий	Различный* Низкий Низкий	Стабильный* Очень низкий Очень низкий	
Число антральных фолликулов			Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое	Очень низкое	
Описательные характеристики									
Симптомы						Вазомоторные симптомы вероятно	Вазомоторные симптомы весьма вероятно	Симптомы атрофии мочеполового тракта усугубление	

Рисунок 1. Этапы старения репродуктивной системы женщины
согласно критериям STRAW+10 (S.D. Harlow et al., 2012).